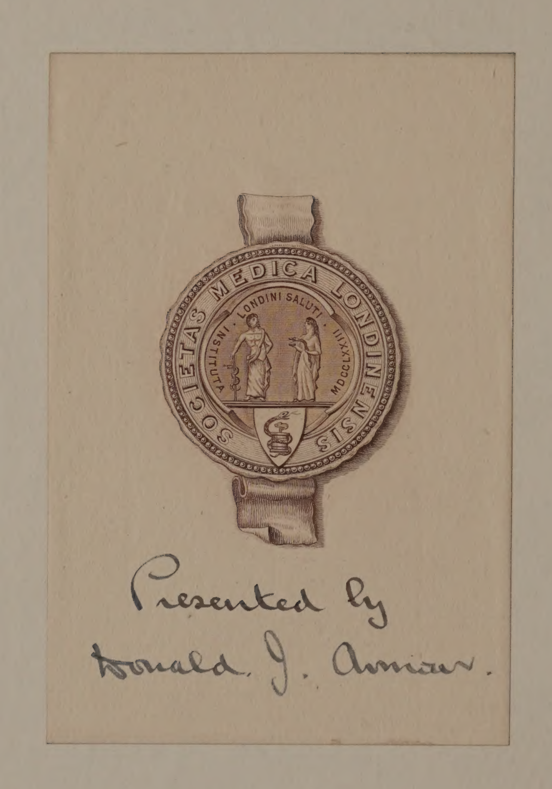
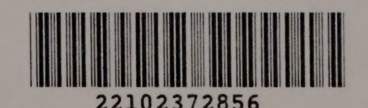
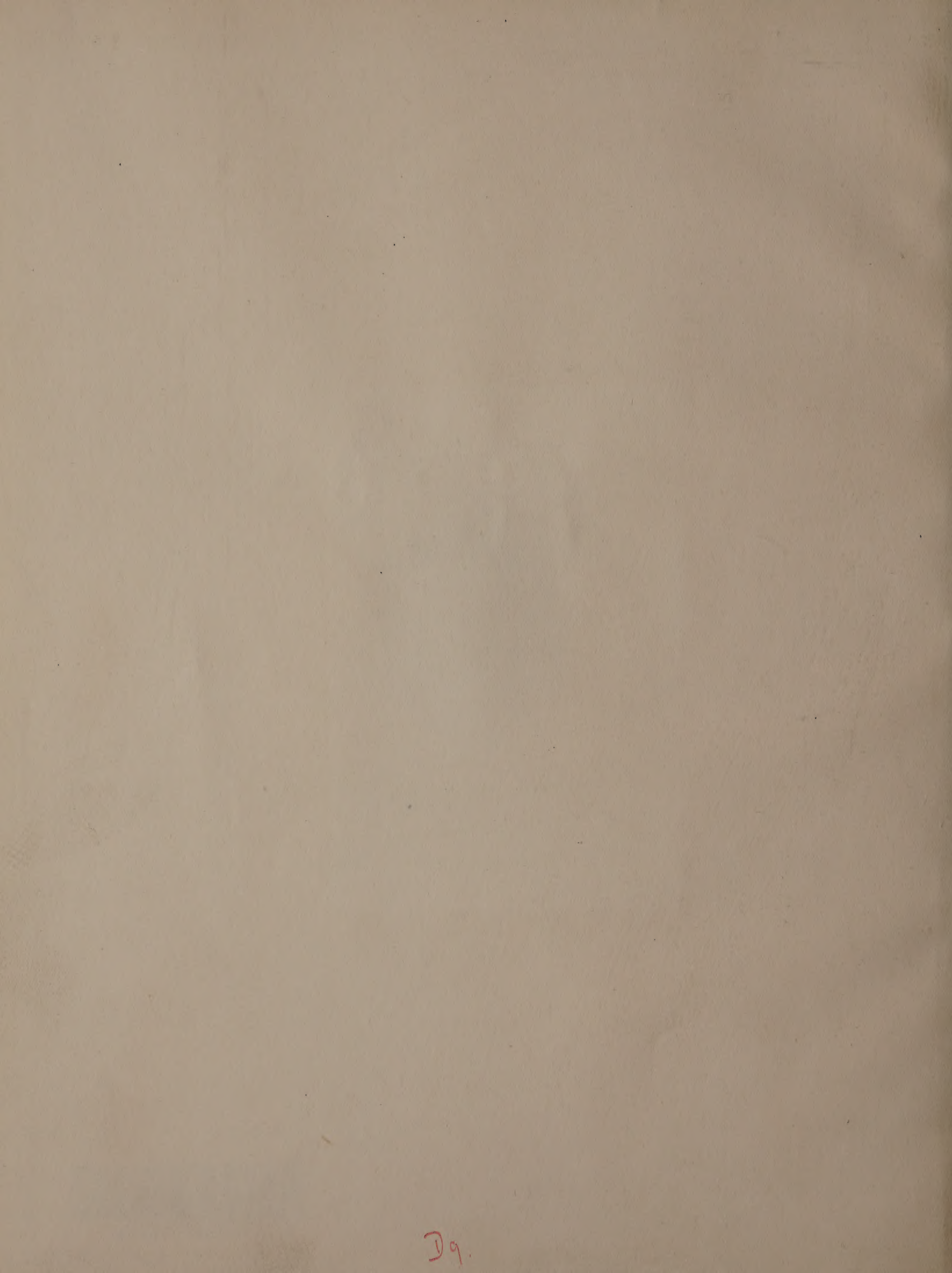

SOCIETAS MEDICA LONDINENSIS
INSTITUTA · LONDINI SALUTI · MDCCLXXIII
Presented by
Donald J. Armour.


22102372856


D9.

With Sir Frederick Mott's Compliments

PHILOSOPHICAL TRANSACTIONS

OF THE

ROYAL SOCIETY OF LONDON.

SERIES B, VOL. 209. Pp. 229–304.

[PLATES 11–46.]

RECHERCHES ANATOMO-CLINIQUES SUR LES NÉVROMES D'AMPUTATIONS DOULOUREUX.

NOUVELLES CONTRIBUTIONS À L'ÉTUDE DE LA RÉGÉNÉRATION NERVEUSE ET DU NEUROTROPISME.

PAR LE PROF. G. MARINESCO (BUCAREST),

MEMBRE CORRESPONDANT DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE DE PARIS; MEMBRE DE L'ACADÉMIE ROUMAINE, ETC.

(TRAVAIL DU LABORATOIRE DE RECHERCHES PATHOLOGIQUES, L.C.C. MAUDSLEY HOSPITAL.)

B 364. 17.11.19.

PUBLICATIONS OF THE ROYAL SOCIETY OF LONDON.

ABSTRACTS of the PAPERS printed in the PHILOSOPHICAL TRANSACTIONS of the ROYAL SOCIETY of LONDON. Vols. 1 to 6 (1800–1854), 8vo, at 5*s.* each. (Vols. 3 and 6 out of Print.)

PROCEEDINGS of the ROYAL SOCIETY of LONDON, being a continuation of the foregoing. Vols. 8 to 14, and 16 to 74 (except Vols. 20, 21, 22, 50, 51, 74), 21*s.* each, cloth. Vol. 75 is composed of Obituary Notices of Fellows Deceased, 1898–1904. Price 10*s.* With Vol. 76 the "Proceedings" appear in enlarged form and in two series—A, Mathematical and Physical, published at 20*s.*; B, Biological, published at 25*s.* Subscription prices in advance—Series A, 15*s.* per Vol.; Series B, 20*s.* per Vol.

A GENERAL INDEX TO THE PROCEEDINGS OF THE ROYAL SOCIETY.

Vols. 1–75. Covering the Period 1800–1905 (under authors' names). Price 5*s.* Half price to Fellows of the Society.

THE YEAR-BOOK OF THE ROYAL SOCIETY, 1919.

Principal Contents:—List of Fellows, Committees, &c.; Statutes and Regulations; Business of the Society during 1918, including Anniversary Meeting, Council's Report, and Treasurer's Accounts; Arrangements for 1919. Demy 8vo, pp. 236. Price 5*s.*

THE ATOLL OF FUNAFUTI,

BORINGS INTO A CORAL REEF AND THE RESULTS.

Royal 4to. 428 pages, with numerous Plates and Diagrams, and Separate Portfolio of Geological Maps and Sections. Price 30*s.* To Fellows of the Royal Society, 20*s.*

REPORT TO THE GOVERNMENT OF CEYLON

ON THE

PEARL OYSTER FISHERIES OF THE GULF OF MANAAR.

By W. A. Herdman, D.Sc., F.R.S.

(With Supplementary Reports upon the Marine Biology of Ceylon by various Naturalists.)

Parts I.–V., 1903–1906. Royal 4to. 20*s.* each. To Fellows of the Royal Society, 15*s.* each.

FOOD (WAR) COMMITTEE.

REPORT ON THE FOOD REQUIREMENTS OF MAN, AND THEIR VARIATIONS ACCORDING TO AGE, SEX, SIZE AND OCCUPATION.

Fcap. folio. Price 1*s.* 6*d.*

REPORT ON THE COMPOSITION OF POTATOES GROWN IN THE UNITED KINGDOM.

Fcap. folio. Price 2*s.*

REPORT ON THE DIGESTIBILITY OF BREADS.

Fcap. folio. 36 pp. and 2 Charts. Price 2*s.*

REPORTS OF THE GRAIN PESTS (WAR) COMMITTEE.

Five parts. 8vo. No. 1, price 1*s.* No. 2, price 2*s.* No. 3, price 1*s.* No. 4, price 1*s.* No. 5, price 1*s.*

Published for the Royal Society by Harrison and Sons, 44–47, St. Martin's Lane, London, W.C. 2.

V. *Recherches Anatomo-Cliniques sur les Névromes d'Amputations Douloureux. Nouvelles Contributions à l'Étude de la Régénération Nerveuse et du Neurotropisme.*

Par le Prof. G. Marinesco (*Bucarest*), *Membre correspondant de l'Académie de Médecine de Paris; Membre de l'Académie Roumaine, etc.*

(*Travail du Laboratoire de Recherches Pathologiques, f.e.c. Maudsley Hospital.*)

Communicated by Lieut.-Colonel F. W. Mott, *F.R.S.*

Received September 17,—Read November 21, 1918.

[Plates 11–46.]

I. Introduction.

La guerre actuelle a donné un essor considérable à l'étude des lésions traumatiques des nerfs : la clinique s'est enrichie de notions nouvelles dans le domaine de la symptomatologie et du diagnostic de diverses blessures des nerfs périphériques, comme cela ressort des publications de P. Marie et Meige, de M. et Mme. Déjérine et de leurs élèves, parmi lesquels il faut citer en première ligne Athanassio-Benisty* (élève de P. Marie), et J. Tinel† (élève de Déjérine). Puis sont apparus les intéressants travaux de Babinski et Froment, de Pitres, de Claude, de Jourdan et Sicard, etc.

Mais la persistance de certains troubles moteurs, tels que les paralysies et les contractures, des douleurs parfois, et d'une violence inaccoutumée, ainsi que des troubles trophiques, a soulevé la question de l'intervention chirurgicale et le genre de celle-ci : neurologie, résection, suture, greffe, etc.

Si l'examen histologique des nerfs excédés a permis d'établir une certaine relation entre les symptômes observés chez le blessé et les altérations constatées au microscope, il a remis en discussion certains problèmes concernant la croissance et l'orientation des fibres nerveuses régénérées.

Les recherches importantes de Ranvier et Vanlair sur la régénération nerveuse ont confirmé et développé d'une manière remarquable celles de l'illustre physiologiste anglais Waller ; elles ont établie d'une manière définitive le rôle de la cellule

* Mme. Athanassio-Benisty, "Formes cliniques des lésions des nerfs," 'Collection Horizon.'

† J. Tinel, 'Les blessures des nerfs,' Paris, 1916.

 [Published November 17, 1919.

nerveuse d'origine dans la régénération du nerf sectionné. Ces auteurs ont montré en effet comment les fibres en croissance, parties du bout central, vont de proche en proche pour neurotiser le bout périphérique. Cette théorie monogéniste, comme on l'appelle, en accord avec les faits de développement de la fibre nerveuse, a été admise par les observateurs de différents pays et en Angleterre principalement par MOTT et HALLIBURTON, LANGLEY, ANDERSON, etc.

Malgré l'exactitude des faits avancés par WALLER, d'autres auteurs, tels PHILIPPEAUX et VULPIAN, ont soutenu, en se basant sur quelques expériences évidemment incomplètes, que les fibres nerveuses du bout périphérique se régénèrent sans l'intervention des cellules nerveuses d'origine. Cette opinion des auteurs français a été reprise et amplifiée par BÜGNER et BETHE. C'est une constatation histologique incontestable, mais mal interprétée, à savoir que la multiplication des cellules de SCHWANN et l'existence des stries longitudinales dans les cordons protoplasmiques que forment ces cellules a été le point de départ de l'hypothèse, connue sous le nom de régénérescence autogène. Les principaux partisans de cette doctrine sont : BÜGNER, HUBER, BALLANCE et STEWARD, WIETING, MARCHANT, GALLEOTI et LEVI, MONCKEBERG et BETHE, DURANTE, O. SCHULTZE et plus récemment VAN GEHUCHTEN.

La découverte des méthodes qui colorent d'une manière élective les fibres nerveuses a fait avancer le problème de la régénération nerveuse, grâce aux recherches de RAMON Y CAJAL, PERRONCITO, MARINESCO et MINEA, LUGARO, NAGEOTTE, DUSTIN.

On trouvera dans la remarquable monographie de RAMON Y CAJAL sur la dégénérescence et la régénération du système nerveux un exposé complet de la question jusqu'au moment de son apparition. Le livre de CAJAL porte la marque des qualités exceptionnelles de cet illustre savant : l'observation exacte des phénomènes qu'il analyse, la clairvoyance dans leur exposition, la tenacité dans la poursuite des expériences et aussi la justice qu'il sait rendre à chaque travailleur, partisan ou adversaire de ses idées. En plus de l'ensemble de nos connaissances* qu'il expose avec tant de compétence, CAJAL essaie de dégager les principes d'une systématisation destinée à orienter les recherches futures. Mais comme rien n'est absolument parfait, il y a dans cet œuvre quelques points faibles, parmi lesquels nous mentionnerons l'absence de toute gaine de SCHWANN autour de jeunes neurites qui traversent la cicatrice conjonctive. Cette question avait été étudiée avec soin, mais à un point de vue tout différent, par tous les partisans de la régénérescence autogène, par nous-même, et dans plusieurs publications nous avons montré le rôle principal que jouent les cellules apotrophiques† dans l'orientation et la nutrition des

* RAMON Y CAJAL. "Estudios sobre la degeneracion y regeneracion del sistema nervioso," Madrid, 1913–1914.

† J'ai donné le nom de cellules apotrophiques aux colonies qui résultent de la multiplication des noyaux de SCHWANN et qui précèdent l'apparition des fibres nerveuses. Voir mon travail "Le Mécanisme de la Régénération Nerveuse," 'Revue Générale des Sciences,' 23 janvier et 15 mars 1907. Consultez aussi "Cellule Nerveuse," 1909.

fibres régénérées. Du reste MOTT et HALLIBURTON* avaient soutenu déjà en 1901 que les bandes de BÜGNER du bout périphérique sont chargées de protéger et de nourrir les fibres nouvellement formées. Les intéressantes recherches histologiques de NAGEOTTE† et de BOEKE, confirmées en grande partie par BIELSCHOWSZKI, DUSTIN et par nous-même dans le travail actuel, ne laissent aucun doute que les fibres nerveuses régénérées se trouvent incluses dans le syncytium de SCHWANN. Aussi la formule de NAGEOTTE: "la névroglie construit le nerf et les neurites s'y logent," nous paraît parfaitement juste. Du reste nous reviendrons dans la suite sur cette importante question.

Nous n'allons pas nous étendre longuement sur les lésions trouvées par différents auteurs dans les névromes et sur les altérations consécutives de la moëlle épinière, car la plupart des travaux publiés sur ce sujet sont tout à fait insuffisants, et même erronés à certains points de vue.

C'est BERART le premier auteur qui déjà en 1829 a signalé l'atrophie des racines antérieures du côté de l'amputation, plus tard (1868) DICKINSON remarque l'atrophie de la substance blanche de la moëlle, toujours du même côté que l'amputation. Les recherches ultérieures de VULPIAN, DÉJÉRINE et MAYOR, HAYEM et GILBERT, EDINGER, KRAUSE et FRIEDLÄNDER montrent qu'en dehors de l'atrophie de la substance blanche, il y a également atrophie des cellules de la corne antérieure, mais tous ces auteurs ne sont pas d'accord sur le siège exact des groupes cellulaires atteints. Il faut ajouter aux lésions cellulaires l'atrophie des cellules de CLARKE, mentionnée pour la première fois par KRAUSE et FRIEDLÄNDER et confirmée par HOMÉN dans ses études intéressantes d'amputation expérimentale.

Pour plus de détails concernant les lésions de l'axe spinal je renvoie le lecteur au travail que j'ai publié en 1892‡; il y trouvera l'historique de la question jusqu'à cette date. Dans mes cas, il y avait dans la moëlle, du côté de l'amputation les lésions suivantes: atrophie des racines antérieures et postérieures; l'atrophie des cellules du groupe postéro-latéral de la corne antérieure; l'atrophie de cellules de CLARKE moins accusée que celle de la substance grise antérieure, hémiatrophie de la substance blanche médullaire. M. P. MARIE a noté que la lésion des cordons postérieurs était bilatérale. Dans un cas d'amputation de l'avant-bras, que nous avons publié M. A. SOUCQUES et moi, l'hémiatrophie de la moëlle correspondante à l'amputation était bien accusée. Je pense qu'on peut admettre comme formule générale que dans les cas d'amputation datant depuis plusieurs années, il y a toujours une réduction du

* F. W. MOTT and W. D. HALLIBURTON, "The Chemistry of Nerve Degeneration," 'Phil. Trans.,' B, vol. 194, 1901. Voir aussi "Regeneration of Nerves," 'Proceedings of the Royal Society,' B, vol. 78, 1906.

† NAGEOTTE, "Le processus de la cicatrisation des nerfs. Généralités et faits particuliers," 'Revue Neurologique,' 1915, No. 19.

‡ G. MARINESCO, "Über Veränderungen der Nerven und des Rückenmarks nach Amputationen; ein Beitrag zur Nerventrophik," 'Neurologisches Centralblatt,' 1892.

nombre et du volume des cellules motrices qui donnent naissance aux fibres sectionnées. Quant à l'hémiatrophie de la substance blanche, elle n'est bien indiquée que dans les cas très anciens. Les lésions fines des cellules nerveuses, soit de la moëlle, soit des ganglions spinaux du côté amputé nous sont bien peu connues.

Les recherches des auteurs qui se sont occupés de la structure fine des névromes d'amputation avant l'introduction des méthodes neurofibrillaires, sont vraiment très incomplètes et même, nous l'avons dit, erronées. Presque tous ont admis que les fibres fines qui constituent ces névromes sont des fibres atrophiées. Krause et Friedländer ont fait cependant une réserve très curieuse. Pour ces auteurs les fibres atrophiées, représenteraient exclusivement des fibres sensitives qui finissent par des appareils spécifiques (corpuscules tactiles et ceux qui terminent par une massue).

Le seul auteur qui ait affirmé d'une manière précise qu'il s'agit de fibres de nouvelle formation et non pas de fibres atrophiées c'est Vanlair.* Voici comment cet auteur s'exprime à ce sujet: "A la suite d'une amputation ou même d'une simple névrotomie (avec ou sans régénération), il se produit constamment dans le bout central des nerfs une multiplication des fibres grêles, lesquelles se présentent pour la plupart sous forme de faisceaux disséminés dans les névricules au milieu des autres fibres. Cette multiplication doit vraisemblablement être rattachée non point à un processus dégénératif ou atrophique, mais à une prolifération des tubes nerveux pré-existants. Elle devient moins apparente à mesure que l'on remonte vers le centre et semble avoir pour limite extrême le niveau de l'émergence du nerf lésé."

Il était réservé à un autre savant belge, M. Dustin, d'analyser avec beaucoup de soin et à l'aide de la méthode de Cajal les changements des fibres nerveuses des névromes d'amputation. Du reste sa tâche était facilitée par ses recherches antérieures sur la régénération des nerfs et des centres nerveux.

II. Court Historique des Névromes d'Amputation Douloureux.

L'étude des névromes douloureux d'amputation n'a pas occasionné beaucoup de recherches cliniques ou histologiques, et cela paraît d'autant plus curieux que cette étude constitue un chapitre appartenant à la neurologie des blessures de guerre. Il faut noter cependant que nous trouvons dispersées dans les publications de neurologie de guerre quelque données sur les névromes consécutifs aux blessures des nerfs périphériques. D'après les renseignements qu'a bien voulu me donner le Prof. Juffier, de Paris, les névromes d'amputation douloureux sont assez rares en France, tandis qu'ils paraissent être beaucoup plus fréquents en Angleterre, où un certain nombre de chirurgiens, au lieu de réséquer les troncs nerveux lors de l'amputation, les abandonneraient dans la plaie.

* Vanlair, "Altérations nerveuses centripètes consécutives à la névrotome et aux amputations des membres, 'Bulletin Acad. Royale Médec. de Belgique.'

Le Major E. CORNER, à la suite du conseil du Lieut.-Colonel F. W. MOTT, a bien voulu me confier un assez grand nombre de névromes d'amputation douloureux, dans le but d'en faire une étude histologique détaillée, et surtout de préciser si possible la raison anatomique des douleurs.

Les névromes d'amputation affectent toujours des rapports très intimes avec tous les tissus environnants, aussi il est nécessaire de prélever pour l'analyse histologique non-seulement le névrome, mais lorsqu'il est possible le muscle, le tendon, l'os et la région de la peau avec lesquels il affecte des adhérences.

Avant d'exposer les faits histologiques que nous avons eu l'occasion de constater au cours de nos études histologiques sur les névromes d'amputation, je pense qu'il est utile de résumer les constatations de DUSTIN* faites déjà en 1913, dans un cas de névrome d'amputation douloureux.

Il s'agit dans son observation d'un sujet âgé de 23 ans, qui en sautant d'un train en marche, eut la cuisse gauche écrasée. Amputation au quart inférieur de la cuisse et réamputation 20 jours plus tard au tiers inférieur pour gangrène du moignon. La guérison est obtenue par seconde intention après une suppuration prolongée. Le patient se porte parfaitement durant 15 ans; il y a 9 ans environ le malade se plaint pour la première fois de douleurs accompagnées de mouvements spasmodiques dans tout le moignon. Les crises réapparaissent avec une intensité de plus en plus forte, les contractions spasmodiques douloureuses se rapprochent. Les douleurs partent du milieu de la face postérieure de la cuisse et s'irradient dans toute l'extrémité inférieure du moignon. A l'examen objectif on perçoit une tuméfaction au niveau du sciatique, sensible au moindre attouchement; il s'agit d'un névrome d'amputation. On pratique l'exérèse du névrome et de 4–5 cm. du nerf sus-jacent. A dater du jour de l'amputation, ces douleurs sans disparaître complètement, s'atténuent beaucoup. Mais six jours après, les douleurs s'installent au point de section du nerf, il apparait des contractions douleureuses et on décide une nouvelle opération deux semaines après l'ablation du névrome. On ne constate cette fois-ci rien d'anormal, le nerf n'est pas tuméfié. Le sciatique est élongé énergiquement et puis sectionné très haut.

L'étude histologique du premier névrome à l'aide des méthodes non électives, montre l'augmentation considérable du tissu conjonctif périnerveux, et du tissu conjonctif interstitiel. Les tissus se fusionnent l'un avec l'autre à l'extrémité du nerf, affectant une disposition tourbillonnaire, et constituent la masse fondamentale du névrome. D'après les auteurs, on a à première vue l'aspect d'un fibrome typique ancien, riche en fibrilles collagènes et parsemé de cellules conjonctives à noyaux allongés. Mais l'examen par la méthode de CAJAL à l'argent réduit, montre qu'en réalité cette masse conjonctive est parcourue par un nombre vraiment prodigieux de filaments nerveux. Tous ces filaments nerveux proviennent de la prolifération du nerf sciatique. Ce sont des fibres amyéliniques très fines, de contours irréguliers et se colorant fortement

* A. P. DUSTIN et A. LIPPENS, "À propos d'un cas de névrome d'amputation," 'Nouvelle Iconographie de la Salpétrière,' 1913, p. 324.

en noir par l'argent réduit. Entre ces fibres, s'observent quelques fibres myélinisées à cylindre-axes plus volumineux, plus irréguliers et moins argentophiles. Les filaments nerveux suivent des trajets extraordinairement compliqués, exactement superposables aux trajets suivis par les trousseaux fibreux. Outre les fibres nerveuses suivant fidèlement les faisceaux fibreux, on observe encore de nombreuses fibres nerveuses s'égarant dans le tissu conjonctif entourant le névrome et dessinant à ce niveau des trajets sinueux et compliqués. D'une façon générale les fibres se terminent par une extrémité moussue souvent renflée en une petite massue terminale. Les fibres à extrémités ramifiées, à extrémités en boules volumineuses, les appareils en spirale paraissent faire complètement défaut dans ce névrome.

L'extrémité amputée du sciatique à l'occasion de la seconde opération est légèrement renflée et d'aspect nacré ; elle est recouverte par une coque conjonctive formée d'une part de trousseaux fibreux issue du tissu conjonctif interstitiel de chacun des faisceaux nerveux du sciatique, et d'autre part, d'une coque issue de la gaine conjonctive générale du nerf et se développant transversalement de façon à recouvrir complètement la cicatrice produite à l'extrémité du nerf lors de la seconde intervention.

Au sein du tissu conjonctif cicatriciel s'observent de place en place des nodules de cellules inflammatoires. Mais ce qu'il y a de plus intéressant à étudier, c'est la réaction nerveuse au niveau de la cicatrice. A la suite de la seconde opération, les cylindres-axes du bout central ont présenté une vive réaction régénérative, on les voit suivre les travées conjonctives cicatricielles néoformées, s'insinuer le long des interstices existant dans ces travées et aboutir enfin à la zone de tissu conjonctif compact signalé plus haut à l'extrémité du nerf. Arrivés là, les cylindres-axes paraissent rencontrer d'insurmontables obstacles. Aussi on les voit se diviser, former de grosses boules terminales, donner naissance à des appareils compliqués rappelant les appareils de Perroncito, mais n'atteignant jamais leur degré de complication. Lorsque les fibres en croissance rencontrent un obstacle difficilement surmontable, elles se divisent, présentent le phénomène appelé *neurocladisme* par Cajal, et arrivent à constituer des formations rappelant de très près des appareils terminaux tels qu'on les observe notamment au niveau des muscles striés ! Ces appareils ne présentent pas de formations définitives, après leur destruction le cylindre-axe peut parfaitement continuer à croître et essayer de forcer l'obstacle que lui oppose la cicatrisation.

En terminant, les auteurs attirent l'attention sur les altérations de la gaine myélinique, pouvant aller jusqu'à la démyélinisation complète, au-dessus du névrome d'amputation ; après la première, comme après la seconde intervention, les lésions peuvent s'élever sur un trajet de plusieurs centimètres au-dessus du point de section. Peut-être cette dénudation des cylindres-axes intervient-elle comme facteur de tout premier ordre dans l'apparition des douleurs ?

Dans un travail plus récent paru à la fin de l'année dernière dans la revue : " *Ambulance de l'Océan,*" Dustin apporte des faits vraiment intéressants concernant l'étude des lésions post-traumatiques des nerfs. Je n'ai pas pu mettre à contribution

ce travail, comme je l'aurais désiré, car j'ai pris connaissance de son apparition un peu tard, néanmoins j'ai tenu compte des idées principales de l'auteur, qui était très bien préparé pour faire une étude approfondie des lésions traumatiques des nerfs. Au cours de mon travail je reviendrai souvent sur les recherches de Dustin.

III. Recherches Personnelles ; Exposé des Lésions Macroscopiques.

L'analyse macroscopique des névromes n'est pas dépourvue de tout intérêt, elle nous fournît en effet des détails très utiles sur le volume, la forme, la couleur, de l'intumescence du nerf, puis elle nous permet de suivre le trajet des faisceaux nerveux du bout central.

Pour ce qui a trait au volume, nous avons trouvé qu'il est gouverné par les facteurs suivants :—

Le volume du nerf même. En règle générale, il y a un rapport direct entre les dimensions du névrome et celles du nerf avec lequel il se continue. C'est ainsi que nous avons vu des névromes de volume vraiment considérable après l'amputation de la cuisse dans son tiers supérieur, le sciatique étant aussi le nerf le plus volumineux des membres supérieurs et inférieurs. Après l'amputation de l'avant bras nous rencontrons une différence sensible entre le volume du névrome des nerfs médian et cubital ; ce dernier nerf a un névrome moins volumineux que le premier. J'ai fait la même remarque pour les névromes des sciatiques poplités internes et externes. Le sciatique poplité interne possède un névrome plus volumineux que le sciatique poplité externe.

Cette règle générale offre parfois des exceptions comme nous l'avons constaté dans une de nos premières observations. Mais cette dérogation à la règle générale est plutôt apparente.

En effet l'augmentation de volume n'est pas due dans ce cas à une croissance plus intense des fibres nerveuses, mais à la présence d'un corps étranger. Je crois poser en principe que toutes les fois que nous rencontrons dans le segment d'un membre amputé des névromes disproportionnés avec les dimensions du nerf auquel il appartient, c'est qu'il y a là un corps étranger qui a produit une hyperplasie du tissu conjonctif. Le corps étranger peut-être un paquet de fibres végétales, un point de suture (fig. 15), etc. À propos du volume du névrome, il faut mentionner encore le segment du membre où l'amputation a eu lieu : le volume du névrome du radial au bras, est plus grand que celui du névrome consécutif à l'amputation de l'avant bras. Il y a aussi une autre particularité qui confirme la règle générale. Après l'amputation de la cuisse pratiquée au même niveau, mais chez des sujets différents, on observe des névromes qui diffèrent notablement au point de vue de leur volume. Cette différence ne dépend pas tout simplement de l'âge du sujet et du temps qui s'est écoulé entre l'amputation et l'ablation du névrome, mais elle est subordonnée en première ligne aux dimensions du nerf sciatique qui varient dans une certaine mesure d'un sujet à l'autre.

Le temps qui s'est écoulé entre la date de l'amputation et celle de l'exérèse des névromes exerce une action importante sur le volume du névrome. Dans les conditions habituelles la croissance du névrome suit une trajectoire plus ou moins fixe, comme c'est le cas d'ailleurs pour le développement de tous les tissus. Après l'amputation il y a une croissance rapide et concordante de tous les éléments des nerfs sectionnés qui se ralentit insensiblement, sans pouvoir affirmer si elle est complètement supprimée au bout de plusieurs années. D'après CAJAL, deux lois gouvernent la rapidité de la croissance des nerfs après leur section : (1) La vitesse varie avec le terrain que traverse la fibre ; (2) La force de croissance diminue progressivement avec le temps pour finir par être à peu près nulle. Il me semble que les mêmes lois interviennent dans la croissance des névromes. A ce point de vue il y a certaine différence entre l'évolution des névromes et celles des tumeurs, du moins malignes.

Il est bien établi aujourd'hui, depuis les recherches que nous avons entreprises avec M. MINEA, confirmées par M. WALTER, M. BIEDE, etc., que l'état de fonctionnement de la glande thyroïde joue un rôle décisif dans la régénération des nerfs. DUSTIN pense que l'état de l'involution du thymus peut modifier la rapidité de la régénérescence. Il est même probable, comme le soutient cet auteur, que la croissance du nerf subit des périodes de ralentissement alternant avec des périodes d'accélération.

L'inspection des névromes à l'œil nu nous montre que leur forme est variable, assez souvent le névrome forme un véritable bulbe bien délimité du nerf auquel il appartient et des tissus environnants avec lesquels il tranche par son aspect nacré et par ses faisceaux tourbillonnants. Il n'est pas exceptionnel de rencontrer des névromes d'aspect lobulé ; les lobules font saillie au-dessous de la capsule.

Enfin l'étude macroscopique, ou encore mieux à la loupe, nous permet de suivre le trajet des faisceaux nerveux sur des coupes longitudinales, elle nous montre en outre les lésions grossières des vaisseaux si fréquentes et les petites infiltrations hémorrhagiques. En ce qui concerne le trajet des faisceaux nerveux dans le nerf et le névrome il est facile de constater leur changement de direction en pénétrant dans le névrome, l'hyperplasie du tissu conjonctif à ce niveau, et surtout le fait que les faisceaux latéraux du nerf générateur du névrome gardent dans quelques cas une certaine indépendance, on voit qu'ils se dirigent vers la partie terminale du névrome et ne sont presque jamais symétriques.

Cette étude sommaire macroscopique nous donne l'impression qu'il doit exister une relation étroite entre les dimensions d'un nerf, le volume de son névrome et la loi des masses qui régit toutes les actions chimiques qui se déroulent dans les tissus vivants.

IV.—STRUCTURE GÉNÉRALE DES NÉVROMES D'AMPUTATION.

L'architecture des névromes d'amputation, en tant qu'arrangement et trajet des faisceaux nerveux à l'intérieur de la tumeur, n'a été étudié que par P. MARIE et CH. FOIX, par DUSTIN (décembre 1917) et peu de temps après par nous-même

("Démonstration des pièces de névromes, faite à la Medico-Psychological Association of Great Britain and Ireland," le 21 février 1918).

P. MARIE et CH. FOIX décrivent aux névromes adultes trois zones: Une zone supérieure, bout afférent du nerf, dans lequel les fascicules nerveux sont parallèles; une zone moyenne a ces fascicules divergents; une zone inférieure dans laquelle ils rebroussent chemin et où on les trouve par conséquent serrés dans les sens les plus divers, les uns verticaux, d'autres obliques, d'autres encore horizontaux ou ascendants.

DUSTIN décrit trois zones: La première fasciculaire, où le nerf présente une disposition très spéciale: il semble dissocié en une série de fascicules nerveux, séparés les uns des autres par des bandes claires. Cet aspect si particulier est dû à trois facteurs:—

(a) Les phénomènes de dégénérescence rétrograde limitée, créant des espaces vides entre les fibres restées vivantes.

(b) La fibrillisation de beaucoup des axones en voie de réaction néoformative.

(c) L'existence d'un œdème interstitiel, dissociant les divers faisceaux de cylindres-axes.

Immédiatement au-dessous de la zone fasciculaire et exactement au point où a porté la section traumatique, les fibres nerveuses changent brusquement de direction, se divisent fréquemment et constituent, non pas en s'anastomosant, mais en se divisant et en s'intertriquant, un plexus extrêmement dense; c'est la zone plexiforme. La formation de ce plexus est un phénomène constant et des plus importants au point de vue théorique et pratique. C'est le syncytium névroglique de SCHWANN qui joue le rôle principal dans la création de cette zone. De cette zone plexiforme se détachent des travées de fibres, ayant de moins en moins tendance à s'anastomoser et cheminant le long des trousseaux conjonctifs. DUSTIN appelle cette zone, la zone trabéculaire. Par le fait même de la disposition de cal conjonctif à ce niveau, la plupart des travées nerveuses suivent des trajets perpendiculaires au grand axe du nerf.

Le point de départ de nos recherches a été d'établir, si possible, une relation entre la douleur, phénomène frappant au cours de certains névromes d'amputation, le trajet et les lésions des fibres régénérées à travers la cicatrice.

Aussi nous nous sommes servis principalement de la méthode de CAJAL par l'imprégnation à l'argent des neurites, car elle correspondait à notre but, surtout en pratiquant des coupes longitudinales, or NAGEOTTE et BOEKE ont montré que les méthodes à l'imprégnation argentique se prêtent fort mal à l'étude de la structure du syncytium. Pour l'analyse du syncytium il faut recourir suivant l'exemple de NAGEOTTE, CAJAL, et DUSTIN, aux 10 méthodes de fixation à base de formol, au liquide fort de FLEMMING (liquide de LAGUESSE) et comme colorant à l'hématoxyline ferrique. Néanmoins, BIELSCHOWSKI a réussi à mettre en évidence le syncytium, grâce à une modification de sa méthode, aussi bien sur des coupes transversales que sur des coupes longitudinales. En nous servant, soit du liquide de LAGUESSE, dont la formule

nous a été communiquée par M. Nageotte, soit du procédé de S. Cone, nous avons pu confirmer sur des coupes transversales de fragments de névrome, la structure du syncytium.

En examinant avec attention les diverses zones du névrome, on gagne l'impression qu'il n'existe pas dans cette néoformation des faisceaux ou des fascicules nerveux absolument indépendants, mais il s'établit entre eux des anastomoses, parfois peu apparentes, comme c'est le cas pour les faisceaux à direction longitudinale qui sont très rapprochés. Mais, sitôt que ces faisceaux s'écartent quelque peu, les anastomoses deviennent plus apparentes et les plexus qui en résultent offrent des mailles longitudinales. Dans la zone plexiforme proprement dite, la quantité de tissu conjonctif interposée étant plus grande et la direction des fascicules différente on assiste à la formation d'un réseau ou plutôt d'un plexus réticulé (fig. 3).

La division des fascicules nerveux du névrome et leurs anastomoses permettent à ce dernier d'augmenter progressivement de volume sans occuper une trop vaste place. Du reste, et c'est là une particularité que nous allons rencontrer dans tous les névromes, la dichotomie et l'anastomose sont des phénomènes primitifs qui apparaissent partout où il y a croissance de fibres, indifféremment du tissu où la régénération a lieu. Aussi nous retrouverons des plexus anastomotiques dans le névrome, les muscles, le tissu conjonctif, le périoste, etc., mais la constitution du tissu où les fibres se développent, exerce une influence très notable sur la forme du plexus. Je dois ensuite noter que la division et l'anastomose des fascicules nerveux sont en fonction de la division et de l'anastomose du syncytium.

Dans une description de l'ensemble des phénomènes de régénération rencontrés dans les névromes d'amputation on ne peut pas passer sous silence les changements histologiques qui se déroulent dans l'extrémité du nerf. Le névrome se continue avec le bout terminal du nerf, dont il est l'épanouissement terminal. Aussi pensons nous qu'il y a lieu de décrire les zones suivantes :—

(1) Zone de l'extrémité du nerf, zone germinative et de multiplication initiale ; zone de transformation fibrillaire.

(2) Zone des faisceaux divergents et des faisceaux désorientés. (Zone fasciculaire de Dustin.)

(3) Zone plexiforme.

(4) Zone trabéculaire.

(5) Zone terminale du névrome.

(6) Zone de neurotisation des tissus environnants.

Je dois ajouter qu'il n'y a pas toujours de limite précise entre ces différentes zones, qu'elles peuvent s'empiéter réciproquement.

Il existe sans doute une forte ressemblance entre les phénomènes qui se passent dans le bout central d'un nerf simplement sectionné et ceux qui ont lieu dans le même bout, lorsqu'on supprime définitivement l'extrémité périphérique du nerf sectionné. Dans le premier cas, les changements produits sont complètement reversibles, dans le

second ils sont progressifs jusqu'à un certain point et permanents ; aussi on ne trouvera jamais immédiatement au-dessus du névrome d'amputation un nerf absolument normal.

L'analyse histologique de la première zone pratiquée sur des névromes de divers âges, à partir du huitième mois (c'est le cas le plus jeune de notre série) jusqu'à l'âge de 3 ans et deux mois nous montre une variation progressive dans la transformation des fibres normales, celles-ci devenant de plus en plus rares et cèdant leur place aux fibres de nouvelle formation. Il est difficile de délimiter le niveau supérieur et le niveau inférieur de cette zone. En haut elle se continue, mais à des niveaux divers avec la zone des faisceaux indifférents qui ne réagissent pas après le traumatisme opératoire, et en bas avec la zone des faisceaux divergents et des faisceaux désorientés.

Dans les cas de névromes âgés de plusieurs mois, la zone de multiplication initiale et de transformation est formée de trois espèces de fibres : (1) fibres normales, (2) fibres en voie de transformation ou d'irritation, (3) fibres en état de dissociation fibrillaire formant des fascicules de diverses dimensions. A mesure que le névrome se développe le nombre de fibres normales et des fibres en état de transformation diminue, tandis que celui des fascicules neurofibrillaires augmente. Les fibres en voie de transformation nous sont bien connues depuis les recherches de CAJAL que nous avons confirmées de notre côté.

Voici en quoi consiste cette transformation. Il apparaît à la surface des fibres d'apparence normale des excroissances d'aspect vacuolaire, non pédiculées, des axones de dimensions variables, etc., formations qui constituent en somme des phénomènes de régénérescence avortée (état hérissé de DUSTIN).

Ce sont les fibres de nouvelle formation ramassées en fascicules qui par le mécanisme de leur production offrent un intérêt particulier. Ces fibres constituent la partie essentielle du névrome, et elles ont été considérées autrefois comme des fibres atrophiées par presque tous les auteurs qui se sont occupés de la structure des névromes d'amputation. Mais l'emploi des méthodes électives pour la coloration des prolongements nerveux a dissipé vite l'incertitude et a écarté l'erreur.

Toutes ces fibres régénérées se font remarquer par leur volume et par leur structure, à ce point de vue elles se rapprochent plutôt des fibres de REMAK. Comme ces dernières, elles se divident mais ne s'anastomosent pas, de plus elle sont entourées souvent d'une couche très mince de myéline ; par conséquent, elles possèdent des étranglements. Les segments intermédiaires sont très courts. Tandis que la fibre de REMAK n'est qu'un cylindre-axe, enfermé dans un léger étui membraneux, garni à l'intérieur de cellules menues à noyaux allongés (CAJAL) ; les neurites de nouvelle formation sont logées dans une gaine commune dérivant l'ancienne gaine de SCHWANN.

Le tissu conjonctif lâche qui sépare les fascicules des fibres fines nouvellement

formées est constitué de cellules étoilées, s'anastomosant par leurs prolongements, elles sont répandues entre les faisceaux de collagène. On y remarque quelques cellules plus plasmatiques et des clasmatocytes. En pénétrant dans le névrome, les faisceaux des neurites subissent tout d'abord un changement de direction, du à l'hyperplasie du tissu de l'épinervol, celui-ci exerçant une pression de dedans en dehors écarte les fascicules les uns des autres, assez souvent ces fascicules affectent la disposition d'un éventail (fig. 1, *fr*). Entre ces faisceaux divergents, nous voyons un grand nombre de petits faisceaux nerveux coupés transversalement (fig. 2, *tb*), ou bien disposés en plexus anastomotiques suivant la disposition des faisceaux conjonctifs qui forment la cicatrice.

Les fascicules divergents se continuent en grande partie avec les fascicules mais la façon dont ils se comportent au niveau de cette zone n'est pas la même pour tous. Certains fascicules décrivent un trajet arciforme et puis se dirigent latéralement, après avoir donné naissance à quelques fibres rétrogrades. D'autres fascicules se divisent, s'anastomosent et ne constituent pas tout simplement une intertrication, mais un véritable plexus anastomotique très compliqué (fig. 3) à mailles irrégulières. On peut enfin voir des fascicules qui contractent peu de relations avec la zone plexiforme et se continuent directement avec la zone trabéculaire. Ce n'est que d'une façon exceptionnelle que l'on trouve des spirales au niveau de la région supérieure de la zone plexiforme. La zone des fascicules divergents, ou en éventail, se retrouve dans tous les névromes ; ces fascicules sont toujours séparés par du tissu conjonctif lâche et sont le siège des appareils en spirale. Ces appareils constituent un épisode de régénération ; dont l'aspect est curieux et la signification assez obscure.

La zone trabéculaire ne comporte pas beaucoup de considérations spéciales ; elle est formée des fascicules très épais à direction longitudinale ou oblique ; (fig. 4) on y rencontre souvent des faisceaux à direction transversale. Ces faisceaux présentent également des divisions et des anastomoses, mais ces phénomènes ne sont pas si apparents que dans la zone plexiforme. Du reste la zone trabéculaire garde une certaine indépendence, car elle représente tout au moins en partie la continuation des faisceaux latéraux du névrome, qui eux-mêmes ne subissent qu'en partie de changements essentiels dans leur marche à travers le névrome. Néanmoins, je crois avoir remarqué que quelques fascicules de la zone trabéculaire peuvent prendre part à la constitution de la zone plexiforme.

Nous ne ferons que mentionner la zone terminale du névrome, elle n'offre en effet aucun intérêt spécial, elle est du reste très variable comme étendue, et peut faire défaut là où il y a des adhérences immédiates entre le névrome et le tissu musculaire tendineux ou un autre tissu. La zone de neurotisation, c'est la zone des plexus terminaux, dont la forme et le trajet varient avec la constitution du tissu à neurotiser. Ces plexus sont toujours des plexus anastomotiques. Nous reviendrons avec plus de détails sur cette question, lorsque nous nous occuperons de la neurotisation du tendon, du muscle, du périoste.

Les neurites avancent à l'intérieur d'un syncytium très compliqué et finissent lorsqu'ils sont arrivés à leur destination, sous forme de terminaisons sensitives ou motrices, ou vaso-motrices. Nous avons pu constater de pareilles terminaisons dans les muscles, la paroi des vaisseaux, dans la peau, etc. Mais en dehors de ces fibres pourvues d'une terminaison de caractère normal, les recherches expérimentales, de même que les études de neurogenèse ont montré des fibres qui finissent par un bouton, une massue ou une boule terminale, avant d'arriver à leur destination.

Nous avons rencontré des formations de ce genre dans toutes les lésions de névrome que nous avons examinées. Leur siège, leur volume et leur nombre sont bien variables.

En ce qui concerne leur siège, on doit observer que les massues, comme les boutons sont rares à l'intérieur des faisceaux de régénération, car ces faisceaux sont constitués par des fibres qui, grâce à leur vitesse de croissance, ont progressé tout le temps et d'une façon régulière, mais à la surface des névromes où bien les régions de passage où les neurites, ou mieux dit le syncytium neurotisé entrent dans un milieu quelque peu différent de celui où ils étaient logés auparavant. Néanmoins, on peut rencontrer quelques boutons où des massues enclavées à l'intérieur des faisceaux nerveux. A la surface du névrome, nous pouvons trouver un grand nombre de ces formations terminales (fig. 5). Elles revêtent presque toutes les formes connues ; bouton ponctiforme, ou bouton habituel, massue et boules. Ces dernières sont presque toujours enveloppées dans une membrane nucléée, qui par sa disposition peut simuler la capsule d'une terminaison sensitive simple. La membrane pourvue de noyaux, n'est autre chose que la continuation de la gaine de Schwann modifiée. Les boules n'ont pas de structure, elles n'attirent pas l'argent réduit, et contrastent par leur couleur jaune pâle avec la couleur noire de la fibrille à laquelle elles appartiennent ; très rarement on peut observer une structure réticulée à l'intérieur des boules. Il n'y a pas toujours de rapport proportionnel entre les dimensions de la boule et celles de sa fibre, et celle-ci ne se continue pas en ligne droite avec sa terminaison (boule ou massue) ; elle décrit avant un coude, un petit zig-zag, etc. La plupart des boules sont stériles, mais parfois elles émettent une expansion très fine, terminée après un court trajet par un bouton. A ce point de vue il faut mentionner ici la constatation que j'ai faite dans un cas de boule fertile, où de son pole inférieur se dégagait une fibrille, qui après un court trajet finissait par un petit bouton se continuant avec une fibre mince finissant à son tour par une espèce d'anneau. J'ai trouvé des boutons et des boules de croissance de diverses grandeurs dans un coagulum (fig. 66) et des massues dans un foyer d'inflammation (fig. 77). Dans cette dernière figure on voit comment la fibre, au moment de pénétrer dans le foyer, donne naissance d'un côté à deux petits boutons et de l'autre à une massue et puis finit vite par une boule, qui marque l'arrêt de la progression. Quelle est la signification des boules et massues terminales ? Dustin distingue les petites massues terminales, ou massues de croissance des grosses boules monstrueuses qui terminent des fibres arrêtées dans leur croissance, des fibres définitivement ou

momentanément stériles et qui ne pourraient suivre leur avance que par un phénomène de bourgeonnement collatéral.

CAJAL a fait des études remarquables sur les diverses formations terminales des fibres régénérées après la section des nerfs. Il admet que la petite massue ou le bouton terminal des nerfs périphériques en voie de régénération représentent un organe terminal qui indique la direction de croissance et le caractère régénératif de la fibre avec laquelle ils se continuent. Mais quelques auteurs, parmi lesquels nous devons compter BIELSCHOWSKY, ont émis des doutes sur l'existence constante d'un bouton ou d'une massue à l'extrémité des fibres régénérées. PERRONCITO affirme que les boutons terminaux ne sont pas identiques avec les cônes de croissance des fibres embryonnaires et si certains boutons indiquent un processus de régénération, d'autres offrent des caractères dégénératifs. DA FANO les considère comme l'expression d'un processus dégénératif.

D'après mes études anciennes et actuelles, je pense que toutes les formations terminales que nous avons énumérées représentent un ralentissement, même un arrêt transitoire ou définitif de la croissance en longueur de la fibre nerveuse. Le ralentissement pourrait être d'origine centrale (1) en rapport avec le rhythme nutritif de la cellule nerveuse (?) où bien d'origine périphérique, un obstacle mécanique étant intervenu, un changement dans la réaction du milieu où se trouvent le bourgeon nerveux, pourrait produire le même effet. Nous sommes bien loin de connaître le rôle considérable que joue ce changement de réaction dans la progression des neurites. Je pourrais invoquer à l'appui de mon opinion ce qui se passe dans la région des terminaisons sensitives ou motrices, où l'on voit la présence des boutons à l'extrémité des fibres terminales. On peut même aller plus loin et comparer les appareils en spirale, les pelotons que nous avons remarqués parfois dans les faisceaux divergents des névromes d'amputation, les comparer dis-je, au point de vue morphologique, à certaines terminaisons sensitives; telles que les corpuscules de MEISNER, de TIMOFEIEW, etc. Du reste cela n'a rien d'étonnant depuis les recherches expérimentales de NAGEOTTE, MARINESCO, et MINEA, CAJAL, ROSSI, etc., qui ont montré la formation des pelotons péricellulaires, et l'apparition d'arborisations périglomérulaires dans les cas de greffe des ganglions spinaux.*

Les appareils en spirale, ou de PERRONCITO comme on les appelle communément, ont été décrits presque en même temps par PERRONCITO, CAJAL et nous-même, de l'aveu même de CAJAL, mais le premier de ces auteurs en a donné une description plus complète.† Ils revêtent des aspects multiples suivant l'âge du névrome et font toujours défaut dans les névromes anciens. Cependant nous avons rencontré un

* Depuis longtemps j'ai constaté que la cellule nerveuse peut réagir toutes les fois que l'on pratique une nouvelle section du nerf, mais si au bout d'un certain temps la réunion des nerfs sectionnés n'a pas lieu la cellule radiculaire s'atrophie et disparaît.

† PERRONCITO, "La regenerazione delle fibre nervose," 'Bollettino della Societa Medico-Chirurgica di Pavia,' Novembre, 1905.

appareil en spirale dans un névrome âgé de plus de trois ans, au voisinage de la zone de neurotisation du muscle (fig. 8), par conséquent dans une région, où en ne trouve jamais de pareilles formations, car ils habitent presque toujours la zone des faisceaux divergents (fig. 9).

Ces appareils se présentent rarement dans les névromes d'amputation que nous avons examinés, avec la complexité bien connue des spirales du bout central des nerfs sectionnés chez les animaux ; mais cela n'a rien d'étonnant étant donné que nous n'avons pas eu l'occasion d'étudier les névromes de date récente. Néanmoins dans un de nos cas ils offrent le même degré de complication.

Les spirales que nous avons rencontrées peuvent être réduites à deux types : (1) spirales constituées presque exclusivement par des fibres très fines, c'est-à-dire que les fibres d'origine ont subi une dissociation fibrillaire complète ; (2) spirales où les fibres axiales comme les fibres spirales sont représentées par des fibres épaisses. Les tours des fibres dans ce cas sont peu nombreux (fig. 10). Entre ces types on peut rencontrer des formes de transition.

Les spirales ne se trouvent pas seulement à l'extrémité des fascicules de régénération, mais aussi sur leur trajet ; ensuite les fibres qui forment la spirale peuvent provenir des faisceaux voisins, elles représentent donc une anastomose. Les appareils en spirale de nos névromes sont d'habitude dépourvus de massues ou de boutons terminaux, car les spires ne se produisent pas à l'extrémité de n'importe quels fascicules. Il existe cependant des appareils en spirale qui finissent en cul de sac ; dans ce cas, les boutons et les massues ne sont pas rares. Cette constatation pourrait acquérir un certain intérêt, si l'on voulait faire une étude systématique de ces appareils pendant l'évolution des névromes. Il est admis en effet aujourd'hui que ces appareils constituent un phénomène de régénération anormale et transitoire, en d'autres mots, ces appareils sont destinés à disparaître. Mais est-il vrai que ces appareils finissent toujours par disparaître, les fibrilles des spirales, en avançant en âge ne peuvent-ils pas reprendre leur trajet rectiligne, qui leur permet d'avancer dans les fascicules nerveux ? Le grand nombre des appareils de trajet que nous avons rencontrés dans certains cas de névromes dénote que cette hypothèse est admissible.

Quel est le mécanisme qui préside à la genèse de ces appareils spiralés ? La plupart des auteurs ont admis après CAJAL que leur formation était en première ligne sous la dépendance d'obstacles empêchant la progression des fibres régénérées. De mon côté, tout en reconnaissant que ces obstacles peuvent jouer un certain rôle, j'ai fait intervenir comme facteur prédominant la multiplication locale des noyaux de SCHWANN qui excitent le neurocladisme des fibrilles et les dirigent à l'intérieur des spirales. DUSTIN dans son premier travail s'est rangé de mon côté, mais actuellement il a modifié sa manière de voir.

Cet auteur croit que la véritable cause des spirales est l'exagération des propriétés apotrophiques des jeunes fibres, se développant dans les extrémités des gaines vides et n'ayant pas encore pour tuteur des éléments névrogliques néoformés. Cette

manière de voir expliquerait deux phénomènes fondamentaux de l'évolution des spirales :—

(1) Les spirales ne se forment qu'au début de la régénération du nerf.

(2) Les spirales ne se forment jamais ni dans les régions distales de la cicatrice, ni dans le bout périphérique. La présence d'obstacles infranchissables peut évidemment provoquer l'exagération de la disposition spiralée. Elle n'en est cependant pas une des causes essentielles. DUSTIN a en effet décrit chez l'homme de nombreux appareils spiralés se produisant autour de faisceaux dont les fibrilles poursuivent leur chemin et pénètrent dans la cicatrice. L'appareil spiralé est en tout cas une formation atypique, transitoire. Dans les névromes de quelques mois les spirales deviennent plus rares, pour disparaître plus tard complètement. Les spirales anciennes sont toujours moins complexes que les spirales récentes.

BIELSCHOWSKY et UNGER * n'admettent pas le rôle de l'obstacle mécanique dans la genèse des appareils en spirale, car, disent-ils, on devrait les observer partout où il y a des fibres rétrogrades au voisinage du tissu cicatriciel. En réalité les spirales prennent naissance là où il y a une prolifération locale des cellules de SCHWANN. Comme preuve à l'appui, les auteurs citent les constatations qu'ils ont faites dans certains cas de tumeurs des nerfs périphériques, où il existe un prolifération néoplasique des cellules de SCHWANN. Précisément ces névromes (neurofibromatose) démontrent de la façon la plus évidente que les noyaux de SCHWANN jouent un rôle essentiel dans la production des spirales, et ils tracent le chemin suivi par les bourgeons nerveux. Au surplus on peut se convaincre, en examinant ces tumeurs qu'il n'y a pas de fibres régénérées libres, comme du reste les recherches expérimentales le prouvent; les fibres de nouvelle formation ont besoin pour leur progression d'une voie cicatricielle. Lorsque ces fibres avancent toutes nues dans le tissu conjonctif, elles subissent des altérations regressives. Il est nécessaire pour une neurotisation normale qu'il se forme dans la cicatrice des bandes protoplasmiques. Ceux qui connaissent l'évolution de nos connaissances en matière de régénération nerveuse, savent que j'ai montré, il y a déjà longtemps, qu'on doit établir une différence entre la cicatrisation et la neurotisation et que la seconde est en fonction de la multiplication des cellules apotrophiques, comme je les ai appelées autrefois.†

Les faisceaux nerveux de la portion terminale du nerf, situés au-dessus du névrome, sont remplacés au fur et à mesure que le névrome avance en âge, par des fascicules formés exclusivement de fibres très minces. Celles-ci sont un peu plus épaisses que les neurofibrilles. La longueur de ces fascicules est considérable dans les névromes anciens, pour cette raison il faut avoir à sa disposition une portion de nerf réséqué suffisant à délimiter la zone de transformation. Les fascicules de nouvelle formation

* BIELSCHOWSKY und UNGER, "Die Überbrückung grosser Nervenlücken," 'Journal für Psychiatrie und Neurologie,' juin 1917.

† "Le mécanisme de la régénérescence nerveuse," 'Revue Gén. des Sciences,' 1907.

sont séparés par des trousseaux de tissu conjonctif beaucoup plus développés que dans les névromes récents ; et gardent toujours leur disposition longitudinale.

Cette fibrillisation du cylindre-axe est un phénomène assez connu depuis les études expérimentales de CAJAL, MARINESCO et MINEA et DUSTIN, on la rencontre d'une manière constante après le pincement d'un nerf ou bien d'un ganglion nerveux. Il ne faut pas voir dans le phénomène de la fibrillisation tout simplement un processus de désintégration neurofibrillaire de l'axone qui se résout en ses éléments constitutifs. Cette opinion soutenue tout d'abord par CAJAL, MARINESCO et MINEA et DUSTIN ne correspond pas à la réalité. Il s'agit là, comme cela a été établi par CAJAL, et comme nous avons pu le constater dans nos préparations de névromes d'amputation, d'un phénomène beaucoup plus compliqué. Avant d'exposer notre opinion sur le mécanisme de la fibrillisation, je préfère indiquer celle de DUSTIN qui a fait une excellente étude sur les névromes d'amputation.

DUSTIN s'exprime de la manière suivante à propos du phénomène de la dissociation, fibrillaire* :—

"Plus important au point de vue histopathologique est le phénomène de dissociation fibrillaire de l'axone. Il se produit chez l'animal en cas d'irritation de pincement ; mais il semble ne jamais atteindre l'importance, la généralité que nous lui voyons chez l'homme. Ici, il semble que la fibrillisation soit une des manifestations les plus importantes à étudier au point de vue clinique. Au voisinage des sections, au niveau des zones de compression d'irritation, de néoformation gliale, nous observons le phénomène. Son intensité varie suivant les cas. La persistance dans le temps paraît être considérable, son retentissement fonctionnel important."

DUSTIN rapproche la dissociation fibrillaire de l'axone des modifications intracellulaires des neurofibrilles. Celles-ci peuvent également s'agglutiner en filaments épais ou se dissocier en filaments d'une ténuité extrême.

Je suis tout à fait d'accord avec le distingué neurologiste belge, sur l'importance de la dissociation fibrillaire chez l'homme, mais je suis loin de partager son opinion en ce qui concerne le mécanisme de la fibrillisation en cas de névromes d'amputation. Tout d'abord il ne faut pas confondre les modifications des neurofibrilles intracellulaires avec la dissociation fibrillaire du cylindre-axe dans le processus de régénération ; les premiers sont souvent reversibles, non précédés de phénomènes de dégénérescence. Le phénomène de dissociation de l'axone est secondaire et n'apparaît qu'après la dégénération de l'axone.

Ensuite, cette dissociation n'intéresse pas l'axone, qui dégénère, mais ses ramifications collatérales, qui prennent la place de l'axone dégénéré. Ceci prouve que l'extrémité terminale du nerf, c'est-à-dire le bout central, subit progressivement un double processus de dégénération et de régénération consécutive. J'ai vu en effet dans

* DUSTIN, "Lésions post-traumatiques des nerfs. Contribution à l'histopathologie du système nerveux périphérique chez l'homme," 'Ambulance de l'Océan,' décembre 1917, p. 131.

ce bout central des boules de myéline, incluses dans des chambres de digestion à l'intérieur desquelles circulent des fibres collatérales de nouvelle formation. Il en résulte que dans le segment terminal du nerf, il apparaît constamment des lésions dégénératives, tout au moins dans les névromes d'amputation. Parallèlement avec le processus de dégénérescence il se produit des changements du syncytium de SCHWANN, donnant naissance à des travées névrogliques destinées à recevoir les collatérales de nouvelle formation. Les fibres fixées représentent parfois de véritables collatérales.

La myélinisation des fibres régénérées est un phénomène constant dans les névromes d'amputation, mais elle offre cette particularité curieuse, que presque jamais, ou peut-être jamais, les fibres myélinisées ne reprennent leur structure normale. La gaine de myéline est mince et inégalement répartie sur le trajet de la fibre, les segments sont courts, inégaux et d'une allure très spéciale. Je me suis servi pour la mise en évidence de la myéline, non-seulement de la dissociation des fragments fixés dans l'acide osmique, mais aussi du procédé de SYDNEY CONE qui ne colore pas à proprement parler la myéline, mais le réseau de kératine.

Dans la fig. 11 nous avons fait reproduire différents aspects de ce réseau qui varie à l'infini, comme forme et grandeur des mailles. Le cylindre-axe se colore bien par ce procédé, mais aussitôt qu'il gonfle, il se colore très faiblement, et c'est alors que le réseau devient de plus en plus apparent (E.F.H.).

Les recherches des polygénistes (BÜGNER, BETHE, etc.) avaient déjà mis en évidence le rôle de la gaine de SCHWANN dans la régénération des nerfs, mais la structure exacte de cette gaine est connue surtout depuis les recherches de NAGEOTTE, NEMILOFF, CAJAL, etc. D'après le premier de ces auteurs, dans les cicatrices nerveuses les jeunes axones poussent et cheminent toujours à l'intérieur des travées d'un réseau syncytial qui naît préalablement, à partir de la surface de section des appareils de SCHWANN, aussi bien du bout central que du bout périphérique. Mais chaque axone ne possède pas, comme la fibre de myéline adulte, sa gaine propre. La disposition est tout à fait comparable à celle que l'on observe dans la fibre de REMAK : un grand nombre de jeunes axones sont réunis en faisceaux dans une gaine commune. Tandis que les fibres à myéline adultes sont des *fibres simples*, les faisceaux de régénération sont des *fibres composées* et, comme les fibres de REMAK, ces fibres composées s'anastomosent en réseau, en échangeant des axones. La seule différence morphologique qui existe entre ces fibres composées des cicatrices nerveuses et les fibres de REMAK consiste dans la disposition du protoplasme, qui est dense et peu abondant; il forme des cloisons minces entre les axones. Dans les jeunes fibres composées des cicatrices nerveuses au contraire, ce protoplasme est plus développé et présente une disposition plus compliquée; par certaines techniques et à certaines périodes il prend un aspect trabéculaire,* c'est dans l'espace même des trabécules que sont logés les jeunes axones, et comme tout cet ensemble constitue un réseau très lâche, de grandes dimensions, les jeunes axones sont relativement très distants les uns

* J. NAGEOTTE, "Le processus de la cicatrisation des nerfs," 'C.R.S.B.,' avril 30 1915.

des autres, surtout lorsqu'ils ont subi une rétraction artificielle considérable, comme c'est le cas dans les techniques à l'argent réduit : aussi paraissent-ils indépendants dans les coupes longitudinales qui ne permettent pas d'analyser cette disposition. De plus leurs relations avec les noyaux sont épars dans le réseau protoplasmiques, sans rapport avec les axones.

Boeke* a fait des remarques à peu près analogues. Cet auteur insiste également sur la nécessité de pratiquer des coupes transversales, qui se prêtent beaucoup mieux à l'étude du syncytium ; les impregnations à l'argent ne conviennent pas pour l'analyse fine de ce syncytium. Bielschowski dans des recherches récentes faites en collaboration avec Unger, s'occupe également de la structure du syncytium dans les cicatrices nerveuses, datant de 2–3 semaines. Les cylindre-axes du bout central sont gonflés et se résolvent en des pinceaux fibrillaires, qui se dirigent vers la cicatrice. Quelques fibrilles s'entrecroisent à l'intérieur des faisceaux d'une manière très compliquée, et suivent le trajet des travées protoplasmiques très fines. Ces travées forment un réseau syncytial très fin et constituent une partie intégrante des cellules de Schwann.

Les cellules de Schwann proliférées pénétrant dans la cicatrices avant les fibres fines nerveuses sont liées par un réseau du syncytium, et les fibres nerveuses régénérées suivent les trabécules de ce syncytium. D'après Bielschowski ce sont les cellules de Schwann qui formeraient un réseau plasmatique très évident au niveau de la bifurcation des fibres nerveuses. Les fibres fines régénérées siègent dans le protoplasme de cellules de Schwann.

De cette exposition sommaire, il résulte que Nageotte, Boeke, Bielschowski, admettent tous que les gaines de Schwann se présentent dans la régénérescence sous la forme d'un syncytium, mais la conception de Bielschowski est très différente de celle de Nageotte. Tandis que ce dernier conteste avec raison l'existence de véritables cellules de Schwann dans le sens anatomique, Bielschowski pense que de pareilles cellules existent. Dans leur protoplasma circulent les fibres régénérées. Dans ce cas la notion des cellules apotrophiques pourrait être maintenue. Mais il paraît qu'il n'en est pas ainsi. En effet, lors de la multiplication très active des noyaux de Schwann, il n'y a pas de division du protoplasma. Donc, nous nous trouvons en présence non pas de colonies cellulaires, mais d'un syncytium très spécial. C'est cette opinion que j'adopte à mon tour. Je ferai remarquer que la présence du système des travées est surtout apparent dans les coupes transversales. C'est ainsi qu'on voit, dans la fig. 12, trois faisceaux de régénération d'un névrome âgé de huit mois, pourvus d'une gaine de Henle, contenant des fibroblastes (f, f', f''). Un assez grand nombre de fibres myélinisées ont envahi les travées du syncytium. Ces travées offrent un volume assez considérable et leur protoplasma affecte une disposition aréolaire, les loges du protoplasma aréolaire sont occupées pour la plupart de temps par des neurites de

* J. Boeke, "Studien zur Nervenregeneration," 'Verhandelingen Kon. Akad. v. Wet. te Amsterdam,' Tweede Sectie 18, No. 6, Amsterdam, 1916.

différents dimensions, qui sont entourés par une gaine de myéline. Les autres loges sont habitées par des neurites non-myélinisés.

Le trajet des fibres myélinisées à l'intérieur des travées névrogliques n'est pas régulier, les fibres s'approchent et s'entrecroisent, puis elles ne circulent pas toujours en ligne droite, mais offrent des ondulations, des flexuosités, etc. Les travées de régénération offrent deux autres particularités remarquables, c'est d'une part la tendance à la dichotomie et d'autre part l'anastomose des branches de division. Ces phénomènes font leur apparition dès le début du névrome, s'il est permis de juger d'après ce que nous voyons à sa surface, c'est-à-dire d'après la région où la régénération est toujours plus ou moins active. La dichotomie et l'anastomose existent à des différents degrés dans toutes les zones du névrome, mais elles sont particulièrement manifestes dans la zone plexiforme et dans la zone de neurotisation des muscles, du périoste, etc. Grâce à ces anastomoses il s'établit une vive solidarité entre les travées que seulement les obstacles mécaniques peuvent faire disparaître. Lorsque les travées sont dispersées, chacune tâche de trouver une voie facile, se dirigeant vers les routes où il y a la moindre résistance. Puis l'obstacle disparu, les travées se réunissent de nouveau. Ce sont surtout les cicatrices, les hémorrhagies et les corps étrangers qui créent des obstacles à la progression des travées régénérées. Arrivées au voisinage de ces foyers, elles changent de direction, pour éviter l'obstacle, quelques-unes s'avancent dans le foyer, où leur croissance est ralentie, leur extrémité s'effile et à ce niveau on peut observer une accumulation de noyaux de SCHWANN.

Nous pouvons donc dire que la croissance et la progression de ces travées dépendent en première ligne du milieu qu'elles traversent. Dans leur marche les travées neurotisées obéissent à certains tropismes, mais ces tropismes sont conditionnés, comme nous le verrons plus tard, par des phénomènes physiques, parmi lesquels il faut noter les variations de la tension de surface et la différence de potentiel électrique. Ce sont ces facteurs qui guident la progression des faisceaux de régénération. Les propriétés physico-chimiques du milieu ambiant où se développent les faisceaux de régénération jouent un rôle capital dans la croissance et la progression des travées névrogliques, comme M. NAGEOTTE les appelle, et le milieu interne des travées conditionnent le développement des neurites. Il y a là une corrélation et une interdépendance que l'on rencontre dans tous les tissus qui vivent en symbiose.

L'étude du tissu conjonctif, qui constitue la trame de soutien des faisceaux nerveux des névromes, n'est pas dépourvue de tout intérêt.

Nous savons que les faisceaux des nerfs très variables dans leur diamètre, sont entourés chacun par une gaine conjonctive, à laquelle RANVIER a donné le nom de gaine lamelleuse. Chaque gaine lamelleuse laisse échapper par sa face interne, un certain nombre de prolongements qui pénètrent en sens radiaire dans les faisceaux nerveux correspondants et divisent celui-ci en faisceaux plus petits. Tous les faisceaux nerveux sont unis les uns aux autres par du tissu conjonctif lâche qui

leur forme une gaine commune. Il y a donc dans les nerfs périphériques trois systèmes :

(1) La gaine lamelleuse, qui entoure le faisceau nerveux ; (2) le tissue conjonctif intrafasciculaire, qui est placé à l'intérieur même des faisceaux nerveux ; (3) le tissu conjonctif périfasciculaire (épinèvre) qui est situé en dehors des faisceaux et de leur gaine lamelleuse. Ces trois systèmes jouent un rôle actif dans la croissance et l'orientation des faisceaux nerveux de régénération.

Sous l'influence des secrétions des neurites et des travées névrogliques en voie de croissance, il se fait, dans les cicatrices des nerfs, une production très active de tissu fibreux dans toute la zone de diffusion des produits secrétés (NAGEOTTE, C.R.S.B., Séance du 21 Oct. 1916). La substance fondamentale de ce tissu, résulterait de la transformation sur place d'un exudat fibrineux envahi ensuite par les cellules conjonctives. Il apparaît dans cette substance fondamentale des fibrilles collagènes et élastiques qui se forment et croissent comme des cristaux. Les cellules conjonctives paraissent être nécessaires à la formation des fibres collagènes ; aussi peut-on leur conserver le nom de fibroblastes ; mais l'action des ferments secrétés peut se produire à distance, dans les limites d'un certain périmètre de diffusion. Cette conception de M. NAGEOTTE, qui considère les substances conjonctives comme des coaguliens albuminoïdes du milieu intérieur, est basée sur l'étude des cicatrices nerveuses. Elle peut être appliquée à l'interprétation des changements du collagène dans le névrome d'amputation, qui est en somme une vaste cicatrice nerveuse, chargée de rétablir les anciennes connexions du nerf sectionné.

Les transformations décrites par M. NAGEOTTE existent seulement dans les cicatrices jeunes. Dans les vieilles cicatrices, et les cas analysés par nous rentrent dans cet ordre de faits, les transformations du collagène sont très avancées ; comme nous l'avons vu plus haut il se produit, autour des faisceaux nerveux de nouvelle formation, une multiplication des cellules conjonctives de forme étoilée et des trousseaux conjonctifs, qui augmentent à mesure que les faisceaux nerveux du bout central descendent dans le névrome. Dans ce dernier, le stroma constitué par le tissu conjonctif subit à certains endroits des changements importants de direction et de constitution. Il se construit autour des travées neurotisées une gaine lamelleuse, dont la structure est influencée jusqu'à un certain point par les propriétés du tissu conjonctif voisin. L'épaisseur de cette gaine, sa richesse en fibroblastes et d'une manière générale sa structure, est en rapport non-seulement avec la quantité de neurites que les faisceaux peuvent contenir, mais aussi avec l'évolution du stroma conjonctif dans lequel les faisceaux nerveux se trouvent. L'âge du stroma conjonctif, la présence de corps étrangers et l'inflammation donnent lieu à des troubles dans le développement des faisceaux de régénération. Les travées névrogliques qui poussent dans un stroma très sclérotique, ne possèdent qu'un nombre restreint de neurites, ou bien en sont dépourvues complètement (fig. 36). La coloration de BEST pour le glycogène nous permet de suivre l'évolution du tissu conjonctif dans les névromes.

Dans leur évolution, les névromes suivent une trajectoire plus ou moins fixe; on peut reconnaître l'âge d'un névrome suivant sa morphologie générale, car la structure des différentes zones nous fournit des éléments de diagnostic assez suffisants. La première zone, ou la zone de régénération initiale, contient des fibres en état d'irritation, des fibres normales et des fibres en état de dissociation dans les névromes datant depuis quelques mois, tandis que les névromes âgés de plus d'une année, cette zone est constituée presque exclusivement par des fibres qui ont subi la dissociation fibrillaire. Après deux ans, l'extrémité du bout central ne contient plus ni de fibres normales (qui peuvent faire défaut même dans les névromes âgés de 12–15 mois) ni de fibres avec excroissance périphérique. Les appareils en spirales suivent aussi une évolution qui leur est propre; ils sont nombreux, très longs et compliqués dans les névromes récents (plusieurs mois par exemple), se simplifient, deviennent plus courts et peuvent même disparaître après la première année. Je ne suis pas encore fixé si cette disparition est sous la dépendance d'un processus atrophique et dégénératif ou bien s'il s'agirait plutôt de l'extension progressive des fibres en spirale. Quoi qu'il en soit, la disparition de ces appareils constitue un moyen très précieux pour juger de l'âge d'un névrome.

La neurotisation des muscles et de la peau, c'est-à-dire la formation des plaques motrices des terminaisons sensitives, n'apparaît qu'au bout de plusieurs mois.

De par sa dénomination, le névrome d'amputation appartient, à tort ou à raison, à la classe des tumeurs. Toutefois, l'analyse des processus histologiques qui se déroulent à l'intérieur des névromes, nous indique qu'il s'agit plutôt de phénomènes de surrégénération compensatrice que d'une véritable tumeur. Comme on le sait dans presque toutes les tumeurs on a trouvé du glycogène, et dans le but de mettre en évidence cette substance j'ai examiné six cas de névromes d'amputation. Nous nous sommes servi de la méthode de Best, après fixation préalable dans l'alcool à 95 dans le liquide de Zenker, ou bien dans un mélange d'acide osmique et d'alcool. Dans tous les cas examinés nous avons trouvé une certaine quantité de glycogène inclus dans des cellules. La topographie exacte des gouttes ou des granulations de glycogène est la suivante. Les gouttes peuvent siéger dans le protoplasme des cellules conjonctives qui se trouvent dans le tissu lâche séparant les faisceaux de la zone radiante. Puis on les rencontre dans le protoplasme à des fibroblastes situées dans l'épinèvre (fig. 13), dans le périnèvre et même à l'intérieur des fascicules nerveux. Les cellules plasmatiques (fig. 14) que l'on rencontre au voisinage des foyers d'inflammation ou à l'intérieur de ceux-ci, contiennent toujours des granulations de glycogène, lesquelles ont exactement la même topographie que les granulations normales de ces cellules. On s'attendait à trouver des granulations de glycogène dans le protoplasma du syncytium de Schwann, qui contiennent beaucoup de granules d'oxydases, comme on le verra bientôt; cependant un examen attentif de nos pièces ne nous a pas permis de déceler la présence du glycogène dans ce syncytium. On y voit il est vrai des travées de granulations, mais elles appartiennent presque toujours aux prolongements

des fibroblastes, et c'est grâce à l'existence des granulations que l'on peut suivre le trajet des prolongements cellulaires. Nous avons vu parfois à l'intérieur des faisceaux nerveux de gros éléments cellulaires, dont le protoplasma était bourré de granules et de granulations de glycogène. La présence des gouttes et des goutelettes de glycogène dans le protoplasma des cellules nées sur place dans les névromes d'amputation nous suggère l'idée qu'elles sont adsorbées par les granules préexistant dans le protoplasma de ces cellules. Ce qui me confirme encore dans cette manière de voir c'est l'absence de glycogène dans le cylindre-axe, qui représente un gel homogène ; ainsi que nos recherches d'ultramicroscopie l'a établi depuis bien longtemps. Ensuite on voit que le glycogène des cellules plasmatiques (fig. 13) offre exactement la même topographie que les granulations protoplasmiques, c'est-à-dire qu'il est localisé à la périphérie de la cellule. Enfin on peut voir parfois que le glycogène se dépose à la périphérie des granulations, décrivant autour d'elles un cercle. Il n'y a pas, d'habitude, de glycogène dans la paroi des vaisseaux qui irriguent le névrome ; nous avons trouvé néanmoins dans un cas, une surcharge considérable de glycogène du protoplasma des fibres musculaires et des cellules conjonctives de la gaine externe de quelques petits vaisseaux.

La conclusion qui paraît se dégager de ces constatations c'est que les éléments spécifiques du névrome d'amputations, le syncytium de Schwann et fibres régénérées, ne contiennent pas de glycogène. Il faut ajouter cependant qu'à l'état normal chez l'adulte, il n'y a jamais de glycogène ni dans la cellule nerveuse, ni dans ses prolongements ; tandis que dans certains états pathologiques (diabète, etc.) on peut trouver du glycogène dans le cytoplasma des cellules nerveuses ; j'en ai trouvé dans les cellules des ganglions spinaux, d'un cas de paraplégie due à l'anémie grave avec ictère hémolitique.

V. Vascularisation des Névromes, Lésions des Vaisseaux ; Corps Étrangers.

Il existe dans tous les névromes une vascularisation très riche, car la multiplication des faisceaux nerveux est accompagnée d'une néoformation correspondante des vaisseaux. On dirait que la multiplication des travées névrogliques entraine aussi la création d'un appareil vasculaire très riche. Lorsque les travées, neurotisées ou non, et les vaisseaux se sont constitués ils cheminent généralement ensemble, en suivant soit une marche parallèle, soit en s'entrecroisant.

L'anatomie générale nous enseigne que pour un espace donné d'un organe ou d'un tissu donné, les vaisseaux, et plus précisément les capillaires, sont d'autant plus abondants que l'organe où on les considère jouit d'une activité nutritive plus considérable.

Dustin de son côté a saisi l'importance des changements vasculaires dans les névromes ; voici comment il s'exprime à cet égard :—" A côté des néoformations de travées névrogliques, la néoformation vasculaire est un des grands agents créateurs

d'adhérences entre le nerf blessé et le tissu voisin: les artérioles de néoformation viennent tantôt du nerf et pénètrent les tissus voisins, tantôt elles partent des tissus cicatriciels environnants, pénètrent dans le tronc nerveux." ("Lésions post-traumatiques des nerfs." *Loco cit.*, p. 126.)

Dustin pense en outre que les artérioles de néoformation sont la source de deux inconvénients également graves: (1) elles créent des fausses voies aux jeunes axones et leur permettent de s'égarer; (2) elles sont autant de portes d'entrée pour le tissu scléreux.

Mais en dehors de cette vascularisation très riche, qui est la conséquence obligatoire de la régénération, on trouve très souvent à l'intérieur du névrome des lésions vasculaires d'ordre pathologique. Pour la plupart du temps il s'agit de thrombus qui s'organisent progressivement et finissent par donner les images bien connues de vascularité oblitérante (fig. 15, *ar*). Ce ne sont pas seulement les vaisseaux qui accompagnent les nerfs qui sont thrombosés, mais parfois leurs ramifications subissent le même processus, et dans un cas, j'ai constaté des thrombus hyalins dans un grand nombre de capillaires (fig. 16). Les foyers d'inflammation autour des vaisseaux sont fréquents.

Nous avons assez souvent trouvé dans les névromes d'amputation des corps étrangers, rarement des schrapnels ou de la poudre, mais presque toujours des paquets de fibres (fig. 17), ou même des fibres isolées d'origine végétale (fig. 18); les fibres peuvent appartenir aussi à des points de suture. Les paquets sont souvent visibles à l'œil nu (fig. 15), mais lorsque les fibres sont peu nombreuses ou isolées, on doit les chercher à l'aide du microscope. Les fibres se colorent en rouge par le carmin ou la fuchsine, en noir par l'hématoxyline au fer de Heidenhain; l'hématoxyline Delafield ne les colore pas. Autour des paquets on constate une espèce d'enveloppe de nature fibreuse; à l'intérieur de la capsule il y a un nombre considérable de lymphocytes situés superficiellement, et plus profondément des cellules géantes qui s'attachent aux fibres végétales et les englobent. En effet, presque toutes les cellules géantes contiennent un fragment de fibre. Tout près de ces fibres, on voit un certain nombre de foyers inflammatoires. Lorsque les fascicules nerveux de nouvelle formation arrivent au voisinage de ces paquets de fibres végétales, ils peuvent continuer tout droit leur direction initiale, mais pour la plupart du temps ils divergent et évitent pour ainsi dire de contracter des relations plus intimes avec ces fibres étrangères. Mais un certain nombre de fascicules en changeant de direction, vont s'engager dans la paroi du paquet, qu'ils franchissent, traversent obliquement la masse des leucocytes, mais n'arrivent pas jusqu'à la masse des cellules géantes.

La présence de fibres étrangères, introduites du dehors dans les nerfs par les projectiles, a été signalée tout d'abord par Perthes.

A son tour, Dustin a signalé la présence assez fréquente de cellules géantes. Celles-ci généralement disposées en trainées se développent autour de corps étrangers inclus dans la cicatrice (poils, fragments d'étoffe, fils de soie, ou de catgut).

Nous allons mentionner encore le résultat de l'examen histologique pratiqué par SPIELMEYER dans un cas de blessure de la cuisse produit par des fragments de grenades. A cause des douleurs extrêmement violentes qui torturaient le malade on a réséqué un fragment du sciatique ayant une longueur de 16 cm. La moitié inférieure du nerf présente des cicatrices intéressant tantôt un faisceau tantôt l'autre. SPIELMEYER a constaté des hémorrhagies fréquentes qui ont contribué probablement à la production du tissu conjonctif, puis l'auteur a constaté une quantité considérable de cellules géantes et des fibres végétales provenant probablement des habits du blessé ; au voisinage des cellules géantes, il y avait une forte infiltration de lymphocytes et des cellules plasmatiques. SPIELMEYER admet une relation intime entre la constatation histologique et les douleurs intenses dont se plaignait le malade.

Ces faits anatomopathologiques ont leur pendant dans le domaine des recherches expérimentales. Comme CAJAL l'a déjà remarqué, tout corps étranger est immédiatement entouré d'une colonie de cellules géantes et de fibroblastes, qui constituent une espèce de paroi impénétrable pour les massues nerveuses. Mais CAJAL observe que cette impénétrabilité plus ou moins complète, n'est pas tout simplement l'expression de l'obstacle mécanique. Il est à présumer que les fibroblastes différenciés qui entourent les corps étrangers, élaborent des ferments qui, favorables à la dissolution de certains produits organiques, pourraient être sensibles à la nutrition des axones.*

La présence des paquets de fibres étrangères d'origine végétale ou animale, a pour effet de déranger l'ordination des fascicules nerveux et de modifier leur trajet. Puis le tissu conjonctif interstitiel prolifère et par sa transformation en tissu fibreux entrave la marche de la régénération des faisceaux nerveux.

En tout cas, les corps étrangers ne sont pas indifférents aux processus de régénération nerveuse, ils exercent une influence fâcheuse sur ce processus. LERICHE et POLICARD† admettent que les corps étrangers microscopiques jouent un rôle dans la genèse des pseudo-arthroses après fractures de guerre, toutefois d'après ces auteurs, il n'y a aucun rapport entre les corps étrangers et l'infection au niveau du foyer de fracture. Le plus souvent la présence de ces débris parasites n'entraîne aucune inflammation des tissus à leur niveau ; nous avons constaté, il est vrai, le contraire. Mais ils mettent en évidence, et c'est là le point principal, que le tissu fibreux qui se développe autour de ces corps étrangers constitue un obstacle infranchissable quand les faisceaux conjonctifs sont perpendiculaires à la direction de la marche de l'os, en travers de sa route par conséquent. Ainsi, les corps étrangers exercent une action néfaste non-seulement sur la régénération du système nerveux mais aussi sur celle du tissu osseux et probablement sur celle de tous les tissus. Mais au voisinage des corps étrangers nous avons constaté des lésions d'ordre inflammatoire sous forme de nodules périvasculaires ou interstitiels (fig. 17). Ceci prouverait que ces corps étrangers ne sont pas toujours

* CAJAL, *loc. cit.*

† LERICHE et POLICARD, "Rôle joué par les corps étrangers microscopiques dans la genèse des pseudo-arthroses après fracture de guerre," 'C.R.S.B.,' No. 5, 1918.

aseptiques, mais contiennent des germes pathogènes. Peut-être est-ce là une des sources de l'infection des névromes douloureux d'amputation.

Nous croyons pouvoir signaler ici une lésion qui joue assurément un rôle important dans les blessures du nerf, c'est-à-dire l'œdème des nerfs. DUSTIN a étudié cette lésion au cour des compressions dues à la présence d'une bride ou d'une nappe cicatricielle. Cet auteur pense qu'il s'agit dans ces cas d'un œdème strictement intralamelleux ; le tissu conjonctif de l'épinèvre du névrilème du conjonctif interfasciculaire ne présente aucune trace d'infiltration ni de dissociation ; par contre, les gaines lamelleuses sont distendues par du liquide d'œdème qui après fixation et coloration se reconnaît à un fin précipité albumineux.

Sans doute les observations de DUSTIN sont justes pour ce qui a trait à des compressions plus ou moins légères, comme c'est le cas pour les faisceaux nerveux représentés dans la fig. 17A. Dans cette coupe transversale de 3 faisceaux on voit la dissociation progressive des fascicules nerveux, très accusée dans le gros faisceau (*gr*) et moins accusée dans le petit faisceau. Le tissu conjonctif endoneural s'hypertrophie (*d*), la plupart des vieilles fibres sont remplacées par de petits fascicules de fibres de nouvelle formation, qui envahissent la gaine lamelleuse (*nf*, *n f*).

Dans un autre cas où il y avait une compression du nerf médian par un petit fragment de schrapnel, le tissu conjonctif de l'épinèvre était proliféré et contenait des foyers d'hémorrhagie.

VI. (1) Présence du Fer et des Oxydases dans les Névromes.

Les recherches biologiques de ces dernières années ont démontré avec la dernière évidence que les ions jouent un rôle important dans tous les phénomènes de la vie. Aussi la distribution du fer, du potassium, et du manganèse dans les tissus en voie de régénérescence, et surtout dans les névromes, devrait être entreprise d'une façon systématique.

Pour des raisons d'ordre technique, que je n'indiquerai pas ici, j'ai dû me limiter à la recherche du fer dans les névromes. C'est STEINER qui à étudié pour la première fois la répartisation du fer inorganique dans les différents tissus de la série animale. Il a trouvé, en se servant de la réaction de PERLS, que le fer inorganique est très répandu dans les tissus animaux. La plupart de ces tissus absorbent les composés du fer, qu'ils réduisent à l'état d'oxyde. Ce sont les cellules et surtout leurs noyaux qui opèrent cette absorption. Les cellules nerveuses et leurs prolongements ne contiennent jamais de fer à l'état inorganique. GILSON en se servant de la méthode de MACCALLUM, ou bien de l'acide sulfurique, a décelé la présence du fer dans la chromatine. Ce même auteur fait des réserves sur l'existence du fer inorganique dans les noyaux des cellules animales. A la suite de nombreuses recherches MACCALLUM a pu établir que la substance désignée par les histologistes du nom de chromatine contient toujours du fer. Il est facile de constater que l'intensité de la

réaction du fer et la quantité de la chromatine, mise en évidence par le vert de méthyl, marchent de pair. La réaction du fer est faible dans les noyaux pauvres en chromatine ; elle est absente dans le réseau de linine. Les noyaux des cellules nerveuses des mammifères contiennent peu de fer à l'état masqué et il est localisé exclusivement dans la membrane du nucléole. Scott à son tour, en examinant la chromatine des cellules nerveuses embryonnaires, a vu que la nucléo-protéine contenant du fer est très abondante, mais à mesure que le développement de ces cellules avance, elle se répand dans le cytoplasme et fournit le matériel nécessaire à la formation des corpuscules de Nissl. Dans ceux-ci, le fer se trouverait à l'état masqué. MacCallum comme Spitzer admet que le fer a pour fonction principale de présider à l'oxydation des cellules, mais il remplit d'autres fonctions.

La conclusion principale qui se dégage de toutes ces constatations histologiques, c'est que la combinaison du fer la plus répandue dans toutes les cellules est celle connue sous le nom de chromatine, et qui siège dans le noyau. C'est là un fait que nous avons pu confirmer par nos études et qui est de nature à jeter quelque lumière sur le rôle des noyaux du syncytium dans la régénérescence des nerfs, et nous permet en outre de mieux comprendre la différence qui existe entre la névrogenèse et la régénérescence des nerfs.

Nous nous sommes servi dans nos études de la coloration de Perls ou coloration au bleu de Berlin. Il est facile à l'aide de cette réaction de déceler la présence du fer dans les coupes de névromes fixés dans le formol (fig. 19). La coloration se produit instantanément et son intensité augmente très vite. L'examen histologique fait voir que les noyaux de toutes les cellules qui se trouvent dans le névrome se colorent en bleu foncé ou bien en vert. C'est ainsi que les noyaux du syncytium qui constituent les faisceaux de différentes zones se colorent en vert foncé ; il en est de même pour les noyaux des fibroblastes siégeant soit dans l'épinèvre, soit dans le périnèvre, ou enfin à l'intérieur des faisceaux nerveux. J'ajoute que le fer est absent dans les cylindres-axes des vieilles fibres, comme dans les neurites de nouvelle formation. Puis la réaction du fer est constamment présente dans le noyau des cellules en division indirecte et dans le noyau des fibres musculaires des vaisseaux. Le fer existe aussi dans le réseau de neuro-kératine des fibres du bout central, mais la réaction est plus faible que dans les noyaux du syncytium, et paraît faire défaut dans la couche mince de myéline* des fibres de nouvelle formation. Dans les cellules en kariokinèse, le fer est localisé dans les chromosomes.

Les pièces de névrome traitées par Van Gieson après la coloration de Perls nous montrent les fibrilles et les lames conjonctives colorées en rouge, tandis que les noyaux des fibroblastes restent colorés en vert. Le protoplasma du syncytium ne donne pas la réaction du fer. La même remarque est à faire pour les neurites.

Comme le nombre et le volume des noyaux sont beaucoup plus considérables dans

* La présence du fer dans la myéline prouverait à mon avis que cette substance ne remplit pas seulement un rôle mécanique mais aussi un rôle chimique.

les faisceaux de régénération que dans les faisceaux anciens du bout central, il faut bien admettre que le métabolisme du fer est beaucoup plus actif dans les premiers.

La présence du fer dans les noyaux du syncytium nous a conduit à chercher des oxydases dans les faisceaux de régénération. Nous reviendrons plus tard sur la technique et l'importance des oxydases dans la croissance en générale et sur la signification de ces ferments dans la régénération nerveuse. Pour le moment il suffit de constater qu'il existe dans le protoplasma du syncytium une quantité considérable de granulations qui se teintent en bleu par la réaction de Winkler-Schultze. Il s'agit (fig. 20) de granulations de volume inégal, disséminées dans le protoplasma syncytial, se condensant parfois autour du noyau : mais elles font complètement défaut dans les noyaux et les fibres nerveuses. Le protoplasma des cellules endothéliales contient aussi beaucoup d'oxydases : leur cytoplasma est quelquefois bourré d'oxydases. Le tissu fibreux ne possède pas de granulations d'oxydases : les fibres de nouvelle formation donnent une réaction négative.

(2) Quelques Données Cliniques sur les Douleurs des Amputés.

Les douleurs des amputés ont pour siège principal le moignon, où elles restent localisées, ou bien s'irradient dans les segments absents du membre amputé, surtout aux extrémités : orteils ou doigts. Les douleurs sont superficielles, et on peut alors au toucher s'assurer que leur point de départ est ou bien un névrome, une cicatrice, ou bien ont un siège profond, comme c'est le cas pour le sciatique. Elles peuvent être perçues par le malade sous des formes très diverses : serrement, sensation de courant électrique, déchirement, brisement, etc. ; on n'a noté la causalgie que d'une façon tout à fait exceptionnelle.

Les crises douloureuses sont intermittentes, ou plus ou moins continues, plus intenses la nuit, au point d'empêcher le malade de dormir. Ces douleurs peuvent être supportables, mais parfois les paroxysmes sont d'une violence extrême et poussent le malade au désespoir : dans ce cas ils réclament l'intervention chirurgicale à tout prix.

Lorsque les douleurs atteignent un tel degré, on trouve toujours une hyperesthésie intense au tact, à la piqûre, à la température, etc. Cette hyperesthésie n'existe pas seulement au niveau du moignon, mais les nerfs sectionnés sont très sensibles à la pression sur un trajet plus ou moins grand. On ne trouve pas de pareils points douloureux sur le trajet de tous les nerfs sectionnés. En cas d'amputation de la cuisse, le sciatique est plus sensible que le crural. L'hyperesthésie peut persister de longues années après l'amputation. Les variations de l'atmosphère et surtout l'humidité exagèrent parfois l'intensité des douleurs des amputés, douleurs qui revêtent les caractères généraux des névralgies. Si une première excision des névromes est suivie de la suppression des douleurs, il n'en est malheureusement pas toujours ainsi ; et les manifestations douloureuses ne disparaissent qu'après plusieurs

interventions successives. Les douleurs spontanées disparaissent quelquefois complètement, mais il en reste parfois une hyperesthésie localisée dans un point du moignon, dont l'attouchement produit une sensation désagréable, comparable à la décharge électrique.

Les douleurs des amputés apparaissent à différents intervalles après la blessure. Il y a à distinguer à ce point de vue au moins trois catégories de malades. Tout d'abord il faut mentionner ceux qui se plaignent de douleurs immédiatement après la blessure, ou chez lesquels les douleurs font leur apparition avant l'intervention chirurgicale. Chez une seconde série de blessés, les phénomènes douloureux se manifestent après l'amputation ; enfin la troisième série est constituée par des blessés qui ne souffrent que plusieurs semaines, ou même plusieurs mois, après l'opération. Comme nous l'avons vu, les douleurs s'irradient dans les extrémités absentes. Nous avons dit que chez certains malades les douleurs sont apparues immédiatement après la blessure des nerfs ; cela n'a rien d'étonnant, étant donné que la douleur est un phénomène très fréquent au cours des lésions des nerfs périphériques par projectiles de guerre, comme cela ressort surtout d'un travail de SCHLOESSMANN* qui estime à 40 pour cent le nombre de ces cas douloureux. Les projectiles de guerre passant tout près de nerfs produisent toute espèce de lésions : contusion, éraflure, attrition, et les douleurs sont d'autant plus violentes que le nombre de fibres sensitives lésées est plus grand.

Lorsque la douleur apparaît immédiatement après la blessure, on doit faire intervenir l'action directe du traumatisme sur la fibre nerveuse. Il est probable que cette espèce de douleur n'est pas permanente, mais disparaît au bout d'un temps relativement court. Il n'en est pas de même pour les douleurs tardives, qui sont plus ou moins permanentes et apparaissent après la fermeture de la plaie. Ici, il y a à distinguer deux espèces de malades, suivant que la guérison de la plaie a été rapide ou que celle-ci s'est infectée. Les névromes d'amputation douloureux ne peuvent être reconnus d'après leur aspect macroscopique. Mais on peut présumer que ces douleurs tardives dépendent d'une cicatrisation anormale due à un facteur étranger. Cette cicatrisation anormale est représentée par la formation des brides fibreuses qui compriment, ou même étranglent, les faisceaux nerveux, sans produire leur solution de continuité. La compression ne se limite pas à la surface du fascicule nerveux, elle s'exerce également du dedans en dehors, comme le prouve la présence de réactions inflammatoires à l'intérieur des fascicules nerveux et la forme en fuseau de ces fascicules (fig. 21). Ceci nous conduit à dire quelques mots des foyers d'inflammation, parfois très nombreux, que nous avons constatés dans plusieurs de nos cas de névromes. Ces foyers, constitués essentiellement par des lymphocytes, quelques cellules plasmatiques, auxquelles peuvent s'ajouter parfois mais rarement des cellules éosinophiles (comme c'était le cas d'un officier amputé du bras, portant un fragment de schrapnel dans son

* SCHLOESSMANN, "Der Nervenschusschmerz," 'Zeitschrift für die gesamte Neurologie und Psychiatrie,' April 20, 1917.

nerf médian) se propagent à partir de la cicatrice le long du névrome, en suivant le trajet des espaces lymphatiques ou bien la paroi des vaisseaux. Ils peuvent pénétrer à l'intérieur des faisceaux nerveux en produisant la dissociation de leurs éléments constitutifs (figs. 28 et 29). Or, les plaies infectées des nerfs s'accompagnent de douleurs. Il y a encore une autre circonstance qui paraît faciliter l'infection, c'est que les nerfs sectionnés ont été souvent abandonnés dans la plaie, et celle-ci n'a pas toujours guéri *per primam.*

Quelle est la nature de ces foyers d'inflammation ? On pourrait tout d'abord admettre qu'il s'agit d'une inflammation mécanique, aseptique, nécessaire à la réparation des tissus. Mais cette hypothèse n'est pas appliquable à nos cas, où non-seulement les foyers inflammatoires sont bien nombreux, et parfois atteignent un volume considérable, qui les rend visibles à l'œil nu, mais très souvent ces foyers se propagent de bas en haut, se repandent dans les tissus de la cicatrice, gagnent le névrome et atteignent parfois la région des faisceaux en métamorphose. Je dois avouer cependant que cette propagation paraît s'arrêter au niveau des nerfs sectionnés. Un pareil processus ascendant indique qu'il y a là tout autre chose qu'une simple inflammation traumatique. Il s'agirait plutôt par conséquent d'un agent en mouvement, d'un agent infectieux, d'une espèce de névrome infectieux où la cicatrice est anormale par la présence des foyers d'endo-périnévrite d'origine infectieuse. Il est vrai que sur des coupes nous n'avons pas décelé de microbes ; mais cela n'est pas décisif, car nous n'avons pas trouvé de micro-organismes dans un cas d'ostéo-myélite, processus évidemment infectieux, où il y avait un névrome d'amputation douloureux. Du reste, la méthode des cultures dans le bouillon (E. CORNER) a montré qu'un névrome était infecté. En effet, par la méthode de GRAMM nous y avons trouvé une quantité considérable de diplocoques colorés par la méthode de GRAMM.

La constatation fréquente de foyers d'inflammation dans les névromes d'amputation douloureux, et l'existence des points douloureux sur le trajet du nerf à quelque distance du névrome, auraient autorisé à admettre l'existence d'une névrite ascendante dans mes cas ; néanmoins j'ai évité ce terme, non pas qu'elle fasse complètement défaut dans les cas de névromes douloureux d'amputation, mais parceque je n'ai pas trouvé même des trouées d'inflammation lorsque j'ai cherché à examiner le nerf du névrome. D'autre part, la guerre actuelle a mis en évidence la rareté de la névrite ascendante au cours des lésions traumatiques des nerfs ; 1/430 d'après VERAGUTH. SCHLOESSMANN, tout en admettant l'existence de la névrite ascendante, croit qu'elle doit être extrêmement rare. HENLE admet sa fréquence en se basant sur l'existence des points douloureux à pression au-dessus du niveau du nerf lésé.

Nos études tendent à prouver que dans les névromes d'amputation douloureux il y a souvent des réactions inflammatoires, parfois extrêmement intenses, qui se propagent de la blessure le long du névrome ; mais le nerf même reste à peu près indemne.

Après avoir examiné un grand nombre d'amputés, je suis arrivé à la conclusion que

les illusions des amputés constituent un phénomène absolument constant. Mais le contenu de ces illusions, leur intensité et leur durée varient d'un sujet à l'autre.

On peut dire d'une manière générale que les sensations sont perçues à l'extrémité du membre, c'est-à-dire au pied, ou plus exactement aux orteils, pour le membre inférieur, et aux doigts pour le membre supérieur. Rarement les sujets rapportent leurs sensations à la jambe absente, ou à l'avant bras en cas d'amputation du bras. L'illusion est parfois tellement puissante en cas d'amputation du membre inférieur que le sujet descend du lit pour marcher, et l'amputé du membre supérieur veut se servir de sa main pour les besoins journaliers. Mais elle s'atténue avec le temps et finit par disparaître ; enfin cette illusion peut être intermittente ou bien devenir continuelle. Elle ne gêne pas le sujet, qui s'y habitue facilement. J'ai été frappé par un fait qui mérite d'être signalé ici. Voici en quoi il consiste. La compression d'une région quelconque au-dessus du moignon est localisée par l'amputé juste au niveau du point excité, tandis que la piqûre du moignon est très souvent projetée à la périphérie et perçue par quelques doigts ou par un seul ; cela dépend du point excité et cela se passe avec une certaine constance. On peut parfois délimiter des points pour la jambe, pour le gros orteil et pour les autres orteils. Ceci concorde avec les constatations faites par LEWANDOWSKI en excitant des troncs nerveux mis à nu en vue de l'opération.

Comme P. MARIE et H. MEIGE (dont les intéressantes études nous ont fait connaître la localisation des groupes musculaires par l'excitation électrique de divers points des troncs nerveux mis à nu, sous anesthésie locale) LEWANDOWSKI * a excité les divers nerfs à l'aide d'un courant induit, non pas pour en étudier les effets moteurs, mais pour se rendre compte de l'état des fibres sensitives au-dessous de la lésion nerveuse. De cette façon l'auteur pouvait apprécier l'état des fibres centripètes au niveau de la lésion, c'est-à-dire la quantité des fibres restées intactes ou en état de régénération fonctionnelle. Lorsque ces fibres étaient intactes ou à peu près, le malade accusait de percevoir à la périphérie diverses sensations, telles que picotements, sensation de chaleur, de contact fort, d'électrisation, et lorsque le courant était un peu plus fort, le malade percevait des douleurs. On doit cependant agir avec précaution, car l'excitation d'un nerf complètement divisé peut être suivie d'une certaine sensation, sans être projetée à la périphérie, qui pourrait être comparée à la sensibilité récurrente des racines motrices. C'est la projection et la localisation des sensations à la périphérie, par l'excitation électrique d'un nerf, qui nous intéresse. Il eût été intéressant que l'auteur eût étudié la localisation exacte des sensations dans les diverses régions du nerf, comme l'ont fait MM. P. MARIE et MEIGE pour les localisations motrices, et comme je l'ai vu faire par M. POUSEPPE, un chirurgien de Petrograde, très bon connaisseur de la neurologie clinique. Je suppose donc que la projection des sensations douloureuses chez les amputés, et leur localisation dans telle ou telle partie

* LEWANDOWSKI, "Über Reizung der sensiblen Nervenfasern bei Operationen, etc.," 'Zeitschrift für die gesammte Neurologie,' Mai 26, 1917.

des extrémités absentes dépendent de l'irritation de tel ou tel système de fibres par la cicatrice intra- ou extra-fasciculaire.

VII. Description Spéciale des Névromes.

Après avoir passé en revue l'aspect et la structure générale des névromes d'amputation nous arrivons à présent à l'étude détaillée de certains d'entre eux, lesquels se prêtent à des considérations spéciales d'ordre histologique et biologique.

Conformément à la division que nous avons adoptée, nous allons analyser tour à tour les zones constitutives des névromes, à savoir : (1) La zone de transformation ou de régénération initiale ; (2) la zone des faisceaux divergents ou en éventail ; (3) la zone plexiforme ; (4) la zone trabéculaire ; (5) la zone de passage, qui peut être absente ; (6) la zone de neurotisation des tissus environnants.

Il ne faut pas ignorer qu'il n'y a pas deux névromes où les mêmes zones affectent le même aspect, et puis que le même névrome offre des apparences différentes à des niveaux divers ; c'est pour cette raison qu'il est nécessaire de pratiquer des coupes en série. Les deux moitiés du névrome ne sont que rarement symétriques.

La description que nous allons donner se rapporte surtout à des coupes longitudinales, car celles-ci nous permettent d'étudier plus facilement le trajet des faisceaux de régénération à travers le névrome et les tissus neurotisés.

Observation No. 1.—Névrome du radial douloureux datant de depuis huit mois. Dans la première zone, qui appartient à l'extrémité du bout central, on constate beaucoup de fascicules constitués exclusivement par des fibres très fines à direction à peu près parallèle ; ils sont séparés par des trousseaux conjonctifs qui ont à peu près le même trajet que les fascicules précédents. Puis on constate la présence d'un certain nombre de cylindres-axes normaux mais très faiblement imprégnés. Les coupes superficielles du névrome contiennent encore des cylindres-axes fortement imprégnés par l'argent ; certains d'entre eux offrent des excroissances superficielles très courtes. A la limite du nerf terminal et du névrome il se produit une hypertrophie du tissu conjonctif interfasciculaire qui écarte les fascicules nerveux ; d'autre part il apparaît des brides cicatricielles à direction transversale, qui comprennent les faisceaux nerveux superficiels. Cette influence mécanique ne permet pas un passage facile à quelques fascicules centraux, aussi nous les trouvons désorientés au pôle supérieur du névrome.

On peut distinguer dans la zone en éventail au moins trois espèces de fascicules : (1) fascicules constitués par un nombre restreint de fibres, 2—12, et même plus, fortement imprégnées et très épaisses. Il y a en outre dans ces fascicules quelques fibres très fines ; (2) fascicules plus larges que les précédents contenant un nombre considérable de fibres très fines ; (3) fascicules où prédominent les fibres fines. D'une manière générale, toutes ces fibres n'ont pas une direction longitudinale à l'intérieur du syncytium mais s'entrecroisent (fig. 9, en) disposition très fréquente dans ce névrome. Dans les fascicules à fibres fines l'entrecroisement peut être remplacé par un enchevêtrement. Entre l'entrecroisement et les spirales il y a des formes de transition,

ce qui nous fait penser que l'entrecroisement est la phase préparatoire des tours des spirales. Les spirales sont très nombreuses, et nous les observons aussi bien à l'extrémité des fascicules divergents que sur toute leur étendue (fig. 9, *sp*). Les rapports des fibres axiales avec les fibres fines qui décrivent les spirales sont aussi variés que dans les appareils en spirales observés chez les animaux, mais il y existe des aspects morphologiques que je n'ai pas rencontrés dans mes études expérimentales. C'est ainsi par exemple qu'il y a des spires de fibres fines autour des fibres axiales, qui sont également très fines. Puis, les fibres spiralés, quelles que soit leurs dimensions, ne sont pas toujours d'origine intrafasciculaire, mais proviennent par voie d'anastomose des fascicules voisins (fig. 10). Une autre particularité est constituée par le trajet rétrograde de quelques fibres spirales; enfin dans ces spirales on ne voit que bien rarement des boutons ou des massues de croissance.

Le volume et la disposition des appareils en spirale se trouvent en relation intime avec le nombre et la disposition des cellules satellites. Les spirales apparaissent surtout là où il existe une accumulation de noyaux de SCHWANN. Nous ne voulons pas prétendre que chaque tour de spirale réclame une multiplication de ces noyaux, mais nous soutenons qu'il n'y a pas d'appareil en spirale bien constitué sans la réaction concomitante des noyaux du syncytium. C'est précisément l'accumulation des noyaux à l'intérieur des faisceaux qui nous explique une particularité des spirales dans le cas présent, à savoir leur formation de distance en distance et non pas sur tout le parcours des faisceaux. En suivant avec attention les variations de volume et d'aspect des spirales, on se rend compte que c'est là qu'apparaissent les appareils où il se produit une prolifération locale des noyaux, et la complexité des spirales s'accuse à mesure que la multiplication des noyaux devient plus intense; enfin les spirales disparaissent là où il manque les noyaux. Ils ont une direction longitudinale et par conséquent parallèle aux fibres spirales; ceux qui accompagnent les fibres spirales suivent le trajet serpentin de ces dernières. On peut distinguer des spirales très longues et d'autres qui sont très courtes. Dans le premier cas il s'agit plutôt de fibrilles fines qui enlacent les fibres longitudinales également minces. Il faut ajouter que les fibres ne décrivent pas tout le temps des tours de spires, mais s'enchevêtrent, ou bien enlacent les fibrilles axiales, et ce n'est qu'après un certain trajet qu'elles décrivent des spires, tantôt lâches, tantôt denses ou même extrêmement denses. Quelques spirales très compliquées sont logées dans un syncytium qui finit en cul de sac. Celui-ci est garni d'une collerette de fibres arciformes. De pareilles images nous font penser que la cause principale des spirales résiderait dans un obstacle mécanique, mais cela n'exclut pas du tout l'influence des noyaux du syncytium dans l'arrangement des spirales.

La zone plexiforme, très simple dans les couches superficielles du névrome, est plus compliquée dans les couches profondes, où les mailles du plexus, qui résultent de la division et de l'anastomose des fascicules en éventail, sont irrégulières comme forme et dimensions.

La zone trabéculaire est formée de faisceaux épais constitués par des fibres très fines, quelquefois il y a à leur intérieur des fibres plus épaisses.

Le tissu conjonctif interstitiel se présente avec des caractères différents dans les diverses zones du névrome. Dans la première zone nous avons constaté des brides transversales qui étranglent les faisceaux nerveux. Ensuite le développement de ce tissu cicatriciel *rend très difficile le passage des fascicules* à leur entrée dans le pôle supérieur où nous assistons à la désorientation des fascicules, qui n'avancent plus en ligne droite, comme les fascicules divergents (fig. 2), mais s'éparpillent pour former un plexus à mailles très larges.

Le névrome du médian du même cas offre plusieurs particularités concernant ses diverses régions, puis il y a un coagulum neurotisé sous la capsule du névrome et la veine principale du nerf est thrombosée. A la surface de la pièce on peut voir assez facilement les différentes zones; la zone de régénération initiale se continue insensiblement avec la zone indifférente. La première contient, en dehors d'un certain nombre de fibres normales, des fibres en état de fibrillisation, et des fibres pourvues d'excroissances lobulées disposées à la surface de la fibre d'une façon alternative. A l'endroit où les faisceaux de la première zone se continuent avec celle des faisceaux divergents, l'hyperplasie considérable de l'épinèvre produit un dérangement dans l'ordination des faisceaux du névrome. Les faisceaux en état d'irritation sont rejetés de côté et les faisceaux en éventail subissent le contrecoup de ce changement de direction. Puis par la neurotisation de ce tissu conjonctif néoformé, il se constitue une espèce de région intermédiaire, d'aspect variable suivant le niveau de la coupe. Lorsque les faisceaux nerveux de cette région sont coupés suivant l'axe longitudinal, on assiste à la formation d'un véritable plexus anastomotique quelque peu irrégulier. Les anastomoses s'établissent soit par l'intermédiaire de fibres isolées, soit à l'aide de fascicules minces. Le centre et la partie inférieure de cette nouvelle région offrent des fibres qui après un court trajet finissent souvent par des massues de différentes dimensions. On voit parfois des espèces de colonies de boules, lorsque les fibres finissent au même endroit. D'habitude les boules terminales sont stériles; mais j'ai rencontré une boule fertile très curieuse. En effet, de son pôle inférieur se dégageait une fibrille, qui après un court trajet finissait par un petit bouton, se continuant avec une fibre mince finissant à son tour par une espèce d'anneau. J'ajoute que la boule avait une structure réticulée. Par conséquent ces 3 formations, boule, bouton et niveau, étaient échelonnées. Les faisceaux divergents offrent sur leur trajet des appareils en spirale d'apparence et structure variable. La forme la plus simple est représentée par des spirales à fibres épaisses. Ainsi on peut voir que la fibre axiale est embrassée par deux autres fibres épaisses, formant autour d'elle une espèce de 8 en chiffre, puis après avoir décrit quelques spires, l'une d'elles suit une marche rétrograde et revient à son point de départ, l'autre continue ses spires, mais reprend vite sa direction longitudinale et l'appareil en spirale cesse, après avoir formé un petit peloton de trajet. Les fibres enroulées autour de la fibre axiale épaisse peuvent

reproduire le même aspect. Des fibres fines et des fibres épaisses s'enroulent autour de la fibre centrale, mais leurs tours sont assez irréguliers. On peut observer enfin des spirales qui par leur aspect et leur longueur se rapprochent de celles décrites chex les animaux par PERRONCITO, CAJAL, et nous-même. Les faisceaux nerveux de la zone divergente arrivés à la zone plexiforme se comportent de diverses manières. Les uns, surtout ceux qui se trouvent à la périphérie, traversent la zone plexiforme après avoir contracté quelques anastomoses avec les faisceaux voisins ; ils ne perdent pas leur individualité et se continuent avec les faisceaux de la zone trabéculaire. Les fibres d'autres faisceaux, en arrivant au voisinage de la zone plexiforme, décrivent des arcades et ensuite passent dans les faisceaux voisins en suivant une marche ascendante et finissent parfois par une boule rétrograde. Ce sont surtout les fascicules situés dans la partie moyenne de la zone plexiforme, où ils perdent leur individualité à cause des nombreuses anastomoses qu'ils contractent. Les anastomoses qui ont lieu au niveau de la zone plexiforme sont tellement nombreuses que le plexus est dans ce cas inextricable. La zone plexiforme est aussi bien indiquée à la surface du névrome, elle est à peine esquissée un peu plus profondément. A sa place, on retrouve dans les couches profondes un enchevêtrement des faisceaux qui descendent des régions latérales du névrome, changent de direction pour devenir transversaux au niveau de la partie inférieure des faisceaux divergents et s'entremêlent à ces derniers. Il est à remarquer qu'il existe un rapport entre la direction des faisceaux nerveux et celle des vaisseaux : ces derniers qui affectent une direction plus ou moins longitudinale au niveau des faisceaux divergents, prennent une direction transversale comme les faisceaux nerveux.

A la constitution de la zone trabéculaire prennent part les faisceaux latéraux et ceux de la zone fasciculée (en éventail). Au point de vue de la direction des faisceaux de la zone trabéculaire, il y a à relever la différence qui existe entre la moitié droite et la moitié gauche du névrome—la première étant constituée surtout par des faisceaux coupés en travers, tandis que dans la seconde ce sont les faisceaux à direction longitudinale qui prédominent.

Le prolongement du névrome est composé de faisceaux nerveux très denses, de calibre à peu près uniforme, s'anastomosant entre eux sur tout le parcours de cette région ; les dichotomies se font sous un angle très aigu. Les faisceaux nerveux, malgré la quantité relativement restreinte du tissu interstitiel, n'avancent pas toujours en ligne droite, mais ont un trajet serpentin ; leurs dimensions n'atteignent pas celles des faisceaux de la zone trabéculaire. Après un court trajet le prolongement du nerveux disparaît, ses faisceaux se répandent dans la cicatrice conjonctive et dans le tissu interstitiel proliféré des muscles. Nous n'avons pas vu la terminaison des fibres régénérées à l'intérieur des fibres musculaires. D'ailleurs les fascicules nerveux qui pénètrent dans la cicatrice musculaire sont peu nombreux ; au contraire ils sont considérables dans le tissu conjonctif environnant ; le tissu graisseux n'est pas neurotisé. Dans la cicatrice et même dans le névrome nous avons constaté quelque-

fois des nodules inflammatoires. On voit un pareil nodule dans le fig. 14 siégeant dans la zone de neurotisation. Au milieu de la figure on distingue une fibre, qui après un court trajet se divise en deux; l'une se dirige à droite et en bas pour contourner la paroi d'un petit vaisseau; puis s'interrompt, pour apparaître sous forme de fibre plus épaisse qui suit le contour du vaisseau (fig. 7). L'autre branche suit une direction transversale, parallèle au contour du vaisseau. A droite, on aperçoit à la périphérie du foyer un petit faisceau, dont la gaine est constituée par de nombreuses lamelles. A sa surface circule une fibre nerveuse (*fb*), qui en pénétrant dans le foyer, émet 2 boutons ponctiformes (*bs*) et un bouton plus gros, pour finir après un court trajet par une massue. La fibre paraît être complètement libre. A gauche et au-dessus du vaisseau, mais dans le foyer même, il existe un faisceau nerveux entouré d'une gaine lamelleuse, contenant des fibroblastes (?, *gl*). En bas, on voit une fibre qui se détache d'un faisceau nerveux pour finir bientôt dans le tissu interstitiel par une massue (*fm*).

Un intérêt particulier s'attache à la neurotisation du coagulum existant au niveau de la zone trabéculaire, limité en dehors par l'enveloppe du névrome, en dedans et en bas par les faisceaux de la zone trabéculaire. Le coagulum est neurotisé par des fascicules provenant de divers points de la région trabéculaire (fig. 6). A la surface du coagulum les faisceaux nerveux, par division successive, s'amincissent au point d'être réduits à une seule fibre; ils s'anastomosent. Les fibres de faisceaux nerveux offrent assez souvent des épaississements de trajet. Les faisceaux minces de fibres nouvelles possèdent une gaine de Henle et poussent dans un syncytium; les fibres isolées à leur tour, avancent également dans un étui de protoplasma; elles ne sont pas nues. Il existe à l'intérieur du coagulum un rapport très intime entre la direction des vaisseaux et de leurs ramifications et entre le trajet des fascicules nerveux. La vascularisation et la neurotisation marchent de pair. Si les minces faisceaux de nouvelle formation qui siègent à la périphérie peuvent traverser le coagulum d'un bout à l'autre, il n'en est pas de même pour les fibres qui se dirigent vers le centre; beaucoup d'entre elles finissent dans le coagulum par une boule.

Un bel exemple de la relation étroite qui existe entre le trajet et la disposition des vaisseaux et les fibres nerveuses nous est offert par la fig. 6 où un petit vaisseau forme par ramifications dans le centre du coagulum un réseau capillaire. A leur tour les petits fascicules nerveux, et les fibres qui s'en détachent, au lieu de continuer leur division, suivent la direction des ramifications vasculaires et se résolvent dans un plexus irrégulier autour des capillaires. Les massues terminales, très nombreuses au centre du coagulum, affectent différentes formes. Elles siègent à l'intérieur des fascicules nerveux, et dans ce cas sont entourées d'une espèce de capsule nucléée, ou bien elles finissent en apparence toutes nues dans le coagulum. La plupart sont stériles, mais quelques unes produisent soit un petit bouquet de fibrilles courtes, plus pâles que la massue finissant par un petit bouton, soit une fibrille assez longue.

On sait que HARRISON a constaté que les travées de fibrine peuvent servir de conducteurs aux fibres embryonnaires. Or, dans notre cas, malgré que ces travées soient très visibles, on ne voit rien de pareil. Ceci démontre à mon avis que les travées de névroglie ne remplissent pas tout simplement le rôle de tuteur, comme certains auteurs l'ont soutenu, mais elles sont chargées de fonctions d'un ordre plus élevé, grâce à la présence de ferments qu'elles contiennent, et dont l'étude est l'objet d'une discussion ultérieure.

Le névrome du nerf cubital, tout en appartenant au même malade, se distingue par son volume qui est supérieur à celui des névromes des nerfs médian et radial. Cette augmentation de volume est due à la présence d'un paquet de fibres végétales, dont la plupart sont englobées dans des cellules géantes. Il y a, en outre, un grand nombre de lymphocytes et des cellules plasmatiques. Au voisinage, on voit des foyers nombreux d'inflammation, qui envahissent les fascicules nerveux (fig. 15).

Observation No. 2.—Il s'agit d'un soldat blessé le 3 avril 1917, à la main, opéré le même jour à cause de la gravité de la plaie infectée. L'amputation de l'avant-bras au niveau du tiers inférieur fut suivie de douleurs violentes dans le moignon. A cause de l'intensité et la persistance des névralgies Mr. E. CORNER a décidé une nouvelle intervention au mois de janvier de cette année, par conséquent neuf mois après l'amputation. En examinant macroscopiquement les névromes du nerf médian et du nerf cubital plusieurs faits attirent notre attention. Premièrement nous constatons que l'extrémité inférieure du névrome du médian est soudée à un fragment de tendon du fléchisseur superficiel des doigts (fig. 1). Le morceau de tendon a une direction transversale et fait avec le névrome un angle aigu très ouvert. Ensuite le névrome du médian offre un volume inférieur à celui du cubital, et le névrome de ce dernier va se perdre dans la cicatrice de la peau (fig. 15).

Dans la première zone du névrome du médian, où s'opèrent les transformations histologiques des fibres normales, nous constatons trois catégories de fibres. Il y a tout d'abord des fibres normales ; celles-ci sont séparées par des fascicules de diverses dimensions, dans la constitution desquels entre la seconde catégorie de fibres, c'est-à-dire des fibres fines de nouvelle formation. Le nombre de ces fascicules augmente à mesure que nous approchons du névrome. Il y a ensuite une troisième catégorie, ce sont les fibres en état d'irritation, avec des excroissances de surface qui n'aboutissent pas à la formation de fibres nouvelles ; c'est une régénération avortée.

Le tissu conjonctif qui sépare les faisceaux nerveux est plus abondant qu'à l'état normal, il apparaît des brides cicatricielles à direction transversale qui étranglent en certains points les faisceaux nerveux. Au-dessus de la compression, quelques faisceaux apparaissent comme gonflés, fusiformes ; à leur intérieur les vaisseaux sont plus nombreux et dilatés. Cet aspect est reproduit dans la fig. 21.

Les gaines lamelleuses subissent, elles aussi, un processus de multiplication. La compression des faisceaux nerveux de second ordre donne naissance à de nouvelles transformations des fibres nerveuses. Le nombre des cylindres-axes d'aspect normal

est extrêmement réduit, quelques faisceaux n'en contiennent plus, mais les axes en état d'irritation augmentent d'une manière considérable ; ils présentent des excroissances latérales plus nombreuses et plus variées, parfois celles-ci sont disposées en grappe. En dehors de ces fibres il y a quelques cylindres-axes en voie de dégénérescence et leurs segments granuleux sont enfermés en des chambres digestives, traversées latéralement par des fibres fines de nouvelle formation. On peut observer aussi des spirales très simples, dans les faisceaux où la compression est plus exagérée ; enfin plus rarement on voit des cylindres-axes hypertrophiés.

Nous avons constaté dans le tissu interstitiel de la zone de transformation des formations, qui sur la coupe transversale offrent un aspect analogue aux corpuscles de Pacini. Il s'agit d'un système excentrique de lamelles, et dans son centre on trouve une ou plusieurs fibres nerveuses. Le volume de ces formations ne dépasse pas d'habitude celui d'un petit corpuscule de Pacini. Si l'on examine attentivement le tissu interstitiel sclérotique, on s'aperçoit que les corpuscules concentriques ne sont autre chose que la coupe transversale des faisceaux nerveux, ou mieux, des travées névrogliques neurotisées qui ont invadé le tissu conjonctif sclérosé. Ce sont probablement des formations secondaires qui poussent dans un milieu peu propice à la croissance des fibres régénérées. Mais ce n'est pas tout, il existe dans ce tissu interstitiel des foyers d'inflammation (fig. 22) qui probablement affectent un certain rapport avec la formation des brides cicatricielles transversales dont nous avons parlé. Par conséquent, en dehors d'une transformation régénérative des fibres anciennes qui a lieu dans les faisceaux du nerf, il se forme des travées à neurotisation plus faible, dont la gaine lamellaire subit une hypertrophie énorme et ressemble à la capsule des corpuscules de Pacini. Mais ce qui augmente l'intérêt de cette constatation c'est que ces travées neurotisées n'avancent pas en ligne droite, comme les anciens faisceaux, mais progressivement dans un tissu scléreux pauvre en fibroblastes et forment un plexus réticulé anastomotique interstitiel. En pénétrant dans le névrome, les deux systèmes de faisceaux, c'est-à-dire ceux à direction longitudinale et les autres à direction transversale gardent dans une certaine mesure leur individualité.

Les faisceaux transversaux et obliques subissent en pénétrant dans le névrome une certaine dispersion, mais l'obstacle une fois vaincu ces faisceaux continuent à se diviser et à s'anastomoser. A mesure qu'ils descendent, ils se redressent et contribuent avec les faisceaux divergents à la formation de la zone plexiforme. A l'extrémité de cette zone, on voit quelques rares appareils en spirales fort compliqués. Le centre est occupé par une, deux, ou même plusieurs fibres colorées en rouge, qui suivent un trajet plus ou moins serpentin ; l'une d'elles peut décrire des spires autour de la fibre axiale, et suivre le même trajet que les fibres collatérales, qui ont commencé à s'enrouler plus haut. Remarquons en passant que les spirales sont précédées par un segment très long où les fibres minces ou épaisses du fascicule s'entrecroisent et ont un contour ondulé. C'est la phase préparatoire des spirales ; elle est beaucoup plus fréquente que les

spirales, car on peut la constater dans beaucoup de faisceaux, même là où il n'y a pas d'appareil de Perroncito.

La zone plexiforme est très développée, surtout dans les régions profondes du névrome, et sa constitution très complexe. En tout cas, elle constitue un véritable plexus anastomotique ; il ne s'agit pas tout simplement d'un réseau. Il y a de petits fascicules à marche rétrograde dans les zones précédentes et à l'extrémité de leurs fibres on aperçoit parfois une massue ou une boule. La gaine de Henle est nettement différenciée autour des faisceaux neurotisés.

La neurotisation du tendon se fait conformément aux règles générales de la cicatrisation, c'est-à-dire que tous les éléments du névrome participent à l'union avec le tendon. La capsule du névrome et le tissu conjonctif interstitiel se fondent dans les éléments correspondants du tendon, c'est le ciment qui réunit les deux organes : névrome et tendon. Les travées neurotisées du névrome n'avancent pas en ligne droite pour envahir le tendon, mais pénètrent dans celui-ci suivant un certain ordre en rapport avec leur position dans le névrome. Les faisceaux qui occupent la ligne médiane avant de pénétrer dans le névrome se bifurquent, et leurs branches après avoir transversé la frontière du tendon se dirigent dans une direction opposée. D'autres faisceaux, peut-être un grand nombre après division, s'anastomosent pour constituer un plexus très caractéristique (fig. 23). Les faisceaux latéraux ont un trajet plus régulier, les uns décrivent des lignes arciformes et vont se joindre à leurs congénères situés sur la ligne médiane avec lesquels ils s'anastomosent, les autres plus superficiels abondent dans les extrémités du fragment du tendon, et après avoir traversé l'atmosphère du tissu conjonctif qui enveloppe le tendon, pénètrent dans celui-ci. Les faisceaux nerveux qui circulent dans le tendon ont pour la plupart du temps un trajet parallèle à l'axe de son tissu, aussi bien dans la capsule qu'à l'intérieur du tendon même ; toutefois, leur direction est plus régulière dans ce dernier. Les faisceaux de régénération ne sont pas complètement neurotisés ; il y en a qui ne contiennent que très peu de neurites.

Il est facile à comprendre, étant donné la direction des fibrilles du tendon, que l'absence de plexus réticulés est en rapport avec la structure même de son tissu, mais les faisceaux nerveux qui circulent dans le tendon se divisent et contractent quelques anastomoses. Les fibres isolées qui traversent le tendon ne sont jamais libres ; elles sont logées dans une gaine protoplasmique.

On voit, dans les interstices du tissu cellulaire, qui entoure le fragment de tendon, des foyers d'inflammation, qui se propagent le long de la paroi des vaisseaux et parcourent le névrome. Dans la fig. 22 nous voyons un pareil foyer, entouré de faisceaux nerveux de nouvelle formation. Quelques fibrilles nerveuses arrivent jusqu'à la périphérie du foyer (*n f*) ; d'autres détachées d'un faisceau plus éloigné, qui après un court trajet dans la direction du foyer, prennent une marche rétrograde pour finir bientôt par une massue. Le nombre de ces foyers est grand, et les dimensions variables. Nous avons trouvé dans ce cas deux capillaires et une riche neurotisation des capillaires (fig. 24).

Comme nous l'avons dit, le névrome du cubital est plus volumineux que celui du radial, ce qui est contraire à la règle que nous avons formulée plus haut, à savoir qu'il existe un rapport direct entre les dimensions du nerf et celles du névrome. Cela fait supposer qu'un élément étranger s'est incorporé au névrome, et dans l'espèce il s'agit d'un paquet assez volumineux (fig. 15, *v f*) de fibres. Par action de voisinage elles ont donné naissance à une hyperplasie assez considérable du tissu conjonctif, comme contre-coup, il s'est produit un dérangement dans l'ordination des zones que nous avons décrites dans le névrome. En effet, dans la zone des faisceaux qui précèdent le névrome, on aperçoit déjà un plexus anastomotique bien caractérisé (fig. 15, *pl*), le tissu conjonctif de l'épinèvre qui sépare les faisceaux nerveux est plus abondant que d'habitude. La zone des faisceaux divergents est mal indiquée et faiblement représentée ; la zone plexiforme à peine esquissée ; il en est autrement de la zone trabéculaire, qui est plus étendue, mais les faisceaux qui la constituent sont plus minces et séparés par une quantité considérable de collagène. C'est dans cette zone que nous trouvons la masse de fibres étrangères, enveloppée dans une capsule constituée par des fibres conjonctives, et puis par deux larges couches cellulaires, dont l'une représentée par des cellules géantes, l'autre par des lymphocytes, polyblastes et cellules plasmatiques.

Au-dessus et tout près du paquet de fibres étrangères nous observons une artériole (fig. 25) presque complètement oblitérée ; la lame élastique est hypertrophiée ; les fibres musculaires dégénérées. La gaine externe très développée est neurotisée par de très nombreux faisceaux qui constituent à la périphérie un plexus anastomotique, d'où se détachent des fascicules qui se dirigent vers la couche musculaire. Dans leur traversée, ils se divisent et donnent de nombreuses ramifications, dont quelques-unes neurotissent la paroi des vasa vasorum. Mais il est très rare de voir des fibres pénétrer dans la couche musculaire, et presque jamais je n'ai vu leur terminaison dans les fibres musculaires. Je pense que cette absence dépend de la dégénération des fibres musculaires ; il faut en effet certains échanges nutritifs pour les terminaisons normales.

Le névrome adhérant à la peau envoie des faisceaux nerveux à la face profonde du derme, où il constitue un plexus fortement irrégulier au point de vue de la forme de ses mailles et de la neurotisation des faisceaux de régénération. De ce plexus partent quelques fascicules nerveux, qui après avoir traversé le derme, en arrivant à la base des papilles changent de direction, et livrent quelques fibres qui se dirigent vers les papilles. Ces fibres sont excessivement rares, et finissent parfois par un bouton. Dans le tissu sous-dermique, comme dans le derme, on aperçoit des foyers d'inflammation, et le derme est parsemé à certains endroits de cellules géantes, contenant des fibres étrangères.

Observation No. 3.—Il s'agit d'un soldat blessé, amputé du bras au mois de juin 1916 et opéré de nouveau le 27 novembre 1917. Le névrome du nerf radial était attaché par une cicatrice au périoste de l'humérus.

Au niveau de l'adhérence du nerf radial avec le périoste de l'humérus on trouve des

lésions d'inflammation qui intéressent en première ligne les vaisseaux, et puis les faisceaux nerveux de nouvelle formation. Les fibres du périoste sont dissociées par des foyers d'inflammation et par les fascicules nerveux, qui forment un plexus anastomotique très apparent, lorsque la coupe est orientée dans le sens longitudinal de ces faisceaux. Certains vaisseaux sont infiltrés par des éléments histiogènes, mais on aperçoit aussi des leucocytes polynucléaires dans leur paroi; qui peuvent être beaucoup plus nombreux dans la lumière des vaisseaux. Nous constatons dans d'autres vaisseaux une prolifération de la gaine intense et la formation des thrombes qui peuvent oblitérer presque complètement la lumière des vaisseaux. Les lamelles du périoste sont détruites de même que celles qui siègent entre les systèmes superficiels de HAVERS. Les systèmes de HAVERS avec leur structure concentrique caractéristique sont pour la plupart du temps absents. La structure des lamelles de la substance fondamentale est profondément altérée; ces lamelles sont en partie détruites et érodées, à contour irrégulier, et à la surface on rencontre une ou plusieurs couches d'ostéoblastes. Les lacunes qui résultent de la destruction des lamelles osseuses sont remplies de nombreux foyers d'inflammation qui atteignent parfois des dimensions macroscopiques; ils sont plus nombreux et plus volumineux à la périphérie et sont constitués par des lymphocytes, beaucoup de cellules plasmatiques et quelques polyblastes et polynucléaires. L'inflammation est plûtot diffuse dans la moëlle osseuse, mais le nombre de cellules plasmatiques est toujours assez considérable; parfois nous y trouvons aussi des foyers d'inflammation.

Il existe, dans les foyers d'inflammation des morceaux de substance osseuse, sans structure apparente, à bords déchiquetés; il s'agit là de la nécrose du tissu osseux. Dans certains endroits on voit, sur une partie limitée de ces séquestres, des polynucléaires et quelques gros mononucléaires.

Les faisceaux nerveux régénérés qui pénètrent dans les canaux de HAVERS peuvent rester intacts au voisinage des foyers d'inflammation, mais il n'en est pas toujours ainsi et on peut se rendre compte alors qu'ils n'échappent pas au processus d'inflammation; les lymphocytes s'accumulent autour de leur gaine lamelleuse, pénètrent à leur intérieur, où ils s'insinuent entre les noyaux du syncytium. La propagation de l'inflammation de l'os au névrose se fait par l'intermédiaire des vaisseaux et des espaces lymphatiques du tissu conjonctif. Nous avons trouvé dans les diverses régions du névrome des nodules inflammatoires qui se propagent jusqu'à l'extrémité inférieure du nerf radial. Ce sont d'habitude des foyers assez volumineux. Les zones que l'on peut décrire dans le cas actuel, correspondent à la description générale des névromes, à savoir: Zone terminale du nerf ou zone de multiplication et de transformation des fibres nerveuses, zone de désorientation, zone des faisceaux divergents.

La zone des faisceaux divergents constituée par des fibres épaisses offre des spirales formées dans leur totalité de fibres épaisses. Nous avons vu un faisceau de la zone divergente affecter un trajet transversal dans le névrome, où il se présente sous l'aspect représenté dans la fig. 27.

Nous allons décrire à présent l'observation anatomoclinique d'un cas de névrome ancien du nerf sciatique. Le soldat qui fait le sujet de cette observation a été blessé et amputé (tiers moyen de la cuisse) à la fin du mois de janvier 1915. Les douleurs sont apparues peu de temps après l'opération et ont continué avec certaines interruptions jusqu'au moment d'une nouvelle intervention chirurgicale, ablation du névrome douloureux, pratiquée le 1 mars 1918. Les névralgies revenaient par crises, le jour comme la nuit, et l'empêchaient de dormir. Il éprouvait des sensations de déchirement qui lui arrachaient parfois des cris ; les douleurs parties du moignon s'irradiaient dans la jambe et les orteils. Lorsque j'ai eu l'occasion d'examiner le malade le 1 mars de cette année, j'ai constaté chez lui de l'hyperesthésie au tact, à la piqûre légère et à la température ; même l'attouchement du moignon provoquait des douleurs. La compression de celui-ci est suivie d'élancements, qu'il localise suivant le point comprimé, soit à la face interne de la jambe, soit au niveau du gros orteil ou des autres orteils.

Nous sommes frappés par les dimensions considérables du névrome enlevé, le sciatique est également très volumineux, le diamètre transversal du névrome dans sa partie moyenne est double de celui du sciatique, mesuré immédiatement au-dessus du névrome. Comme nous l'avons constaté pour d'autres névromes, les faisceaux latéraux, surtout d'un côté, descendent le long du névrome, sans prendre part en apparence à la constitution de celui-ci.

Etudions sommairement les particularités qui caractérisent ce névrome ancien. Les faisceaux du nerf sciatique au-dessus du névrome sont constitués par des fascicules nerveux, qui ne contiennent pas une seule fibre nerveuse de calibre normal ; il n'y a pas, d'autre part, de fibres pourvues d'anses ou d'excroissances latérales. Les fascicules suivent un trajet indépendant et sont séparés par du tissu conjonctif scléreux pauvre en cellules, les fibres conjonctives suivent la même direction que les fascicules nerveux. Lorsque ceux-ci sont rapprochés les uns des autres, ils peuvent contracter des anastomoses, mais des échanges de fibrilles existent, même si les fascicules sont écartés. Il n'y a pas de fibrilles dans le tissu interfasciculaire, mais on en voit à l'intérieur du névrome dans certaines régions. En pénétrant dans le névrome les faisceaux nerveux changent de direction, ils prennent une direction oblique ou transversale. Certains d'entre eux peuvent suivre sur un certain parcours une direction longitudinale, mais dans ce cas on s'aperçoit qu'ils n'avancent pas en ligne droite, mais en zig-zag, ou bien leur trajet est serpentin. Les faisceaux rayonnants sont très écartés, et la plupart des cellules conjonctives, logeant dans le tissu lâche qui les séparent, contiennent des granulations de glycogène. La zone plexiforme est irrégulière, les faisceaux qui le constituent sont épais et s'anastomosent.

La zone trabéculaire latérale est représentée par des faisceaux vigoureux à direction longitudinale dans la partie supérieure, arciforme à la partie inférieure. Les faisceaux de la partie centrale sont obliques ou transversaux. A l'extrémité du névrome sont

attachées quelques fibres musculaires qui sont très faiblement neurotisées, malgré les dimensions assez considérables des fascicules nerveux arrivés à la frontière du tissu musculaire. Nous ne trouvons en effet dans ce tissu que des fibres minces circulant soit entre les fibres musculaires, soit à leur surface. Dans leur trajet irrégulier, les fibres décrivent des révolus, des zig-zags, se divisent, même s'anastomosent, mais il m'a été impossible de suivre leur terminaison dans la fibre musculaire.

En résumé, absence des spirales dans la zone des faisceaux divergents, absence à peu près complète de boules terminales à l'intérieur des faisceaux de régénération. Il existe des anastomoses fréquentes, non-seulement dans les diverses zones du névrome, mais aussi, moins fréquentes il est vrai, entre les fascicules de la portion terminale du nerf. J'ai rencontré d'une manière exceptionnelle des anastomoses doubles des faisceaux nerveux, c'est-à-dire que deux faisceaux réunis à un certain niveau s'écartent pour s'anastomoser de nouveau. Le changement de direction de faisceaux nerveux dans la zone trabéculaire ne nous permet pas de suivre les anastomoses assez fréquentes de cette région. Ce changement de direction des faisceaux nerveux est la conséquence du changement de direction des faisceaux conjonctifs, et la rapidité de croissance des faisceaux de régénération est en rapport inverse avec la densité du tissu cicatriciel. Aussi nous voyons que les faisceaux nerveux qui avancent dans les plaques cicatricielles s'amincissent de plus en plus, se divisent à chaque instant, s'anastomosent entre eux et décrivent souvent des arcs de cercle, en suivant le trajet des faisceaux conjonctifs. Un certain nombre de fibrilles offrent sur leur trajet de petits anneaux qui peuvent devenir libres. Le plexus irrégulier qui en résulte se présente sous la forme d'un réseau irrégulier anastomotique. Les boutons comme les massues terminales sont très rares, car les fascicules en s'anastomosant en réseau constituent un système à peu près fermé, qui explique la rareté des fibres terminales. Les fascicules des fibres nerveuses ou les fibres qui poussent dans le tissu scléreux circulent toujours dans un syncytium, mais il ne ressort pas avec suffisamment de clarté sur le fond du collagène, de sorte qu'on pourrait révoquer en doute son existence, mais presque toujours on en devine le contour.

Observation No. 5.—Le sujet dont nous allons nous occuper à présent, a des névromes douloureux consécutifs à l'amputation du bras au niveau du tiers moyen. Il prétend que ses douleurs sont extrêmement violentes et l'empêchent de dormir. L'attouchement et surtout la piqûre, même légère, sont suivies de douleurs intenses. Entre la première et la seconde opération il s'est écoulé trois ans et deux mois ; c'est le plus ancien névrome que nous avons eu l'occasion d'examiner.

Ce névrome retiendra notre attention surtout par les phénomènes très curieux de neurotisation des muscles. Il n'y a pas de différences sensibles entre la constitution histologique des diverses zones de ce névrome et celle du névrome précédent. Le tissu scléreux situé entre les faisceaux de régénération paraît plus abondant. Le processus de régénération n'est pas complètement éteint. En effet, dans ce tissu scléreux on voit encore quelques fascicules très minces qui, se détachant des faisceaux

de régénération, avancent difficilement entre les lames compactes du tissu interstitiel; certaines fibres y finissent par un bouton ou une massue dégénérée.

Le névrome est entouré d'une coque de tissu musculaire dont l'épaisseur n'est pas égale sur le pourtour de la néoformation névromateuse. La structure du névrome et l'arrangement des différentes zones offrent les caractères des névromes anciens. La zone de transformation du bout central est constituée exclusivement par des faisceaux nerveux de nouvelle formation séparés par des tractus fibreux à direction longitudinale. Les faisceaux nerveux de dimensions à peu près égales contiennent des fibres minces, fortement imprégnées par l'argent, et à trajet ondulé. Au niveau où les faisceaux en transformation se continuent avec la zone des faisceaux radiés, il y a un écartement considérable de ces derniers dû à l'interposition d'une masse de faisceaux nerveux, qui forcés de changer de direction à cause de la formation du tissu cicatriciel nous offrent leur coupe transversale. Des groupes de ces faisceaux sont séparés par des travées neurotisées longitudinales. Il n'y a sur les trajets des faisceaux divergents, ni des boules, ni des appareils en spirale. Mais en voit parfois que les fibres qui les constituent, non-seulement ne suivent pas la direction longitudinale, ou bien un trajet ondulé comme dans les faisceaux du bout central, mais elles s'enchevêtrent d'une façon très complexe. La zone plexiforme n'affecte pas la même disposition dans le centre et sur les côtés du névrome. Ici, il s'agit plutôt des anastomoses à direction longitudinale, tandis que là les anastomoses se présentent plutôt sous forme de réseau. En tout cas, comme je l'ai déjà remarqué, il existe des anastomoses dans cette zone plexiforme. Au niveau de la zone trabéculaire le tissu conjonctif dense est beaucoup plus abondant que dans la zone plexiforme. Peu de travées neurotisées pénètrent dans ce tissu scléreux. Nous avons dit qu'il n'y a pas d'appareil en spirale dans la zone des faisceaux divergents, néanmoins nous avons trouvé une pareille formation (fig. 8) non pas dans le névrome, mais à la limite du névrome et du tissu musculaire.

Les spires (fig. 8) n'existent que sur un trajet très court des fascicules de régénération, et la fibre où les fibres axiales ne sont pas constituées par des conducteurs à myéline, mais par des collatérales dont l'origine n'est pas visible. Après quelques tours de spire les fibrilles finissent par des boutons.

Il y a des foyers d'inflammation de dimensions variables disseminés dans les muscles et dans le névrome ; ils peuvent atteindre plus d'un mm. Malgré que la présence de pareils foyers soit un phénomène fréquent dans les névromes douloureux d'amputation, nous n'en avons jamais rencontré un nombre si considérable dans les cas précédents. Il n'y a pas de microbes dans les coupes colorées par la thionine, la fuchsine, etc., ni dans celles traitées par la méthode de Gramm. Mais l'ensemencement des tubes contenant du bouillon, pratiqué par le Major E. Corner, nous à permis de constater dans les frotis la présence d'un diplocoque un peu plus volumineux que celui de la pneumonie. La plupart des capillaires du névrome sont bourrés de polynucléaires. Les lymphocytes pénètrent également à l'intérieur des faisceaux nerveux (fig. 28 et fig. 29).

Au moment où les faisceaux de régénération sortent du névrome pour aller

neurotiser le tissu musculaire environnant, il se produit une désorientation assez accusée, mais ils ne tardent pas à suivre le chemin du tissu interstitiel qui sépare les groupes musculaires ou même le trajet des fibres musculaires. Les faisceaux, comme les fascicules qui ont pénétré dans le tissu musculaire, se divisent et s'anastomosent pour constituer des plexus d'aspect irrégulier et variable (fig. 30).

Du reste il ne s'agit pas toujours de véritables plexus, mais quelquefois on voit une espèce d'intertrication (fig. 9) très spéciale. Des fascicules se détachent des neurites qui vont enlacer les fibres musculaires, ou bien former des plexus à leur surface, ou même décrire de véritables spires autour de l'axe de la fibre musculaire. D'autre fois, les neurites qui circulent toujours dans une gaine, suivent une marche parallèle à l'axe de la fibre musculaire. Sur des coupes transversales on voit parfois l'aspect représenté dans la fig. 31, c'est-à-dire que les fascicules nerveux qui circulent dans le tissu interstitiel forment des espèces de ceintures autour de la fibre musculaire. Puis on voit comment de ces fascicules il se détache des fibres qui finissent soit dans le tissu interstitiel par un bouton ponctiforme, soit par un peloton à la surface de la fibre musculaire.

A propos des terminaisons des fibres, dans ce cas je crois pouvoir distinguer plusieurs espèces. Il y a tout d'abord les terminaisons situées sous le sarcolème, et ici on peut admettre deux sortes, à savoir : les terminaisons du type moteur, qui se distinguent facilement de la véritable plaque motrice par sa grande simplicité, mais aussi par le trajet de la fibre qui lui donne naissance. Un exemple de ce genre nous est offert par la fig. 32B. On y voit comment l'axone court le long de la fibre musculaire qu'il entrecroise vers le milieu, et de sa partie interne se détachent à gauche et à droite une branche dont chacune après un court trajet se dichotomise et ses ramifications finissent entre les noyaux de l'arborisation. On sait que la direction de la fibre nerveuse qui constitue l'origine de la plaque motrice est d'habitude plus ou moins perpendiculaire sur l'axe de la fibre musculaire ; d'autre part une fibre musculaire ne reçoit qu'une seule plaque de la même fibre nerveuse. Or, notre fibre musculaire diffère à ce double point de vue de l'état normal. Une autre forme de terminaison qui paraît siéger également sous le sarcolème est celle qui se présente avec les apparences d'un corpuscule tactile. En effet, comme ce dernier, il offre aussi un pelotonnement des fibres nerveuses, sa forme est plutôt sphérique, et à ce point de vue notre corpuscule se rapproche plutôt de celui de KRAUSE. Il se compose d'une capsule, sur l'existence de laquelle on pourrait faire des réserves, si le corpuscule siégeait vraiment au-dessous du sarcolème. En tout cas, il est délimité par une couche circulaire de noyaux. Puis il y a une cavité dans laquelle le peloton est logé.

Les formes si abondantes des terminaisons soit dans le tissu conjonctif (32E), soit à la surface des fibres musculaires (fig. 32, A.C.D., fig. 33 A.B., fig. 34) mériteraient une étude complète, ce qui nous entrainerait trop loin, aussi je me propose d'y revenir dans un travail à part. Pour le moment, je me contente de mentionner le fait que beaucoup de ces terminaisons ne s'accompagnent pas de noyaux, malgré leurs

nombreuses ramifications. Une fois j'ai eu l'occasion de voir trois arborisations voisines à la surface d'une fibre, et pas de noyaux entre les ramifications.

La neurotisation des muscles dans le cas actuel nous permet de constater la relation étroite qui existe entre la croissance du syncytium et des neurites qui s'y logent. Déjà Tello, à l'occasion de ses recherches sur la régénération des plaques motrices avait remarqué que la division et la ramification des cylindres-axes sont précédées par la division pré-existantes des gaines pré-existantes de Schwann. Boeke à son tour accorde une grande importance aux gaines de Schwann, qui poussent d'une manière très active et offrent des bourgeons latéraux, phénomènes indispensables à la progression des fibres nerveuses. A plusieurs reprises nous avons été à même de constater l'adaptation aux évolutions du syncytium des fibres régénérées, surtout lorsque celui-ci est habité par une seule fibre nerveuse. Si la fibre nerveuse dans sa progression change de calibre, le syncytium change de volume. Là où une fibre nerveuse émet un prolongement fin, le volume de la gaine diminue. On peut observer aussi le phénomène contraire, c'est-à-dire que si une fibre se divise à l'intérieur d'un syncytium, il se produit au niveau de la bifurcation une dilatation de la gaine et une multiplication des noyaux. Il n'est pas exceptionnel de rencontrer des fibres régénérées logées dans un syncytium au niveau de la musculaire.

La même concordance existe entre le changement de direction du syncytium et la direction de la fibre nerveuse. Si celle-ci décrit toute espèce de détours dans sa marche cela signifie que la travée névroglique même à décrit toute espèce d'évolutions. Comme on le voit donc, le changement de direction des fibres régénérées est commandé par le syncytium, qui lui-même obéit à des influences physico-chimiques, sur lesquelles nous allons revenir plus loin. Les noyaux du syncytium paraissent à leur tour exercer une influence sur la division des fibres en croissance. On peut rencontrer en effet, au niveau de la division d'un fascicule nerveux en dichotomie, ou bien à l'endroit où une fibre nerveuse se bifurque, quelques noyaux ou une accumulation des noyaux, dont l'arrangement est en rapport intime avec la direction des fibres nerveuses. Du reste Cajal voit dans l'arborisation de la plaque terminale un effet du neurocladisme.

Il est possible que d'autres facteurs interviennent dans la répartition des fibres dans les branches de division du syncytium, comme seraient par exemple l'inégalité des branches de division, le nombre de tubes destinés à recevoir les neurites. Si l'on jette un coup d'œil sur la fig. 35 on voit qu'un fascicule nerveux (*fn.*) se divise en 2 branches inégales dont l'une est plus mince que l'autre. Or, la plupart des fibrilles passent dans la branche plus épaisse, tandis que la branche mince ne reçoit qu'une fibrille de division. Plus bas, la grosse branche s'anastomose à l'aide d'un petit pont syncytial avec une travée où pénètre une fibrille qui se divise en deux ramifications. Celles-ci se dirigent en sens opposés; l'une d'elles finit par un petit bouton. Tout près de la grosse branche de division il y a un bourgeon conique neurotisé en vue d'une nouvelle anastomose. Il est fort probable que la différence de potentiel électro-chimique joue

un rôle essentiel dans la formation de ces anastomoses. J'ai rencontré parfois des travées tout à fait vides (fig. 36).

Si l'on veut à présent résumer les traits principaux de la neurotisation du tissu musculaire dans lequel le névrome se trouve inclus, nous constatons que les fibres régénérées constituent autour de quelques fibres musculaires, qui siègent à la périphérie du névrome, des plexus très variables d'aspect, elles décrivent aussi des spires ou forment des révolus à la surface des fibres musculaires. La plupart des ramifications terminales aboutissent à la surface du sarcolème sous forme de pelotons, d'arborisation peu compliquée, etc. ; leur fibres d'origines sont des collatérales ou même des fibres terminales. Ni les pelotons, ni les arborisations ne contiennent de noyaux de l'arborisation. Les fibrilles terminales du peloton finissent par un petit bouton, bien imprégné par la méthode de Cajal, sans structure réticulée apparente. On peut retrouver des pelotons, mais d'une manière exceptionnelle, sous le sarcolème, contenant dans leur partie centrale des noyaux plus pâles que ceux de la périphérie. En dehors de ces pelotons, on rencontre sous le sarcolème des arborisations très simples, simulant des plaques motrices par la présence des noyaux entre les ramilles de division. Mais ce qui est curieux, c'est que la fibre d'origine donnant naissance aux collatérales qui aboutissent à la plaque, longe la fibre musculaire, comme cela arrive aux fibres sensitives des muscles de l'œil, formant des terminaisons à la surface du sarcolème. On sait que Retzius a décrit dans les muscles extrinsèques de l'œil du lapin, sous le nom de terminaisons motrices atypiques, des arborisations qui ressemblent beaucoup plus, par leur origine et le trajet des fibres qui leur donnent naissance, aux fibres sensitives qu'aux fibres motrices. Dans la fig. 32 on trouve deux terminaisons de ce genre qui logent à la surface du sarcolème. Carl Huber, et après lui Boeke, ont défendu la nature sensitive de ces terminaisons. Ce qui tendrait encore à confirmer cette opinion c'est que dans les muscles de l'œil il n'y a pas de faisceaux neuro-musculaires. Assurément ce dernier argument n'est pas décisif, car dans notre cas nous avons trouvé de ces appareils, et cependant nous n'hésitons pas à considérer les pelotons et les arborisations situés en dehors du sarcolème comme étant de nature sensitive. Du reste, la plupart des terminaisons nerveuses musculaires se comportent dans notre cas, morphologiquement parlant, comme des terminaisons sensitives et non pas comme des terminaisons motrices. Ce qui voudrait dire que les fibres sensitives végètent avec une plus grande facilité que les fibres motrices. Ceci concorde avec la constatation déjà faite, qu'on ne voit nulle part dans nos pièces des plaques motrices ayant une arborisation si riche qu'à l'état normal.

VIII. Neurotropisme, Chimiotropisme, Odogenèse et Syncytiotropisme.

Les méthodes d'investigation histologique que nous devons à Cajal, à Bielschowsky et à Donaggio, nous permettent d'affirmer sans la moindre réserve que c'est le bout central d'un nerf sectionné et en conséquence ses cellules d'origine

qui jouent le rôle essentiel dans la régénération des nerfs. La régénération autogène a été soutenue depuis VULPIAN par quelques auteurs, avec ardeur, surtout par BETHE: celui-ci, en se servant d'une méthode spéciale de coloration, s'est attaché à prouver qu'avant l'apparition des fibres nerveuses, il existe, à la place où le nerf se formera, une bande de cellules fusiformes, qui produisent les neurofibrilles des fibres nerveuses par différentiation du protoplasme; cette opinion relève des fautes d'observation. Mais la démonstration de l'origine centrale des fibres régénérées, la constatation de leur croissance à l'extrémité inférieure du bout supérieur, et la pénétration de ces fibres dans les tissus environnants (et surtout dans le bout périphérique), la précision de leur orientation dans un but défini pour former des appareils terminaux, une fois ce but atteint, soulèvent nécessairement une foule de problèmes qu'on a voulu expliquer par un mécanisme désigné du nom de *neurotropisme* par CAJAL et de chimiotropisme par FORSSMAN.

Il est vrai qu'avant ces deux auteurs, d'autres savants de grand mérite, RANVIER et VANLAIR, ont tenté d'expliquer le mécanisme d'orientation des fibres régénérées d'une manière trop simpliste, c'est-à-dire par la croissance des bourgeons nerveux dans la direction de *la moindre résistance.* RANVIER admettait que les fibres de nouvelle formation, suivant un plan imposé par leur organisation, ont la tendance à pousser continuellement jusqu'à la périphérie et ne sont retenues dans leur croissance que par les obstacles rencontrés dans leur chemin, comme cela arrive dans le sol aux racines des plantes.

VANLAIR conclut de ses expériences que les fibres nerveuses en croissance suivent les trajets où ils éprouvent la moindre résistance. La croissance même des cylindres-axes serait aveugle; la réparation de la fonction serait due à la création d'une voie commode, que les jeunes fibres n'auraient qu'à suivre pour retrouver leur voie et aboutir à l'endroit de leurs formations terminales.

Il est certain que la conception mécanique de RANVIER et VANLAIR accorde un trop grand rôle au hasard aveugle, mais si l'on veut bien tenir compte du fait que le hasard dans le domaine des phénomènes biologiques est conditionné par des lois physico-chimiques, la connaissance de ces dernières sera de nature à éclairer jusqu'à un certain point le mécanisme de la moindre résistance.

La théorie de RANVIER-VANLAIR était trop simple et surtout trop imprécise pour satisfaire l'esprit des chercheurs, aussi d'autres hypothèses ont pris sa place.

Depuis que PFEFFER a mis en évidence la sensibilité de certains spermatozoïdes de cryptogames à l'acide malique et pût ainsi expliquer leur attraction vers les gamètes femelles, l'étude des tropismes, et surtout celui des chimiotaxismes, a pris un nouvel essor. Les expériences si intéressantes de MASSART et BORDET sur le chimiotropisme des leucocytes par rapport à certains produits bactériens, ont ouvert de nouvelles voies à la pathologie expérimentale.

Muni de ces connaissances, et doué d'un esprit intuitif admirable, RAMON Y CAJAL émit l'hypothèse que l'orientation des cylindres-axes et des prolongements nerveux en

général pouvait être dirigée par l'existence de courants de substances positivement chimiotaxiques, élaborées par les cellules vers lesquelles doivent se diriger les jeunes axones. Ce sont ses études sur la rétine qui permirent d'entrevoir les phénomènes de chimiotaxisme dans le système nerveux, mais comme le remarque DUSTIN, l'idée ne fit fortune qu'après les travaux de FORSSMAN, qui créa le mot de neurotropisme et édifia sa théorie de l'attraction chimique dans le système nerveux sur un ensemble imposant d'expériences, dont nous allons relater seulement quelques-unes.

Voici en quoi consistent en essence les expériences de FORSSMAN : Dans un petit tube de collodion, l'auteur introduit l'extrémité de son bout central (le nerf a été divisé) tandis que son bout périphérique est laissé en dehors du tube. Les deux bouts sont réunis par un autre fragment de nerf, disposé en ∩.

Dans ces conditions, les fibres régénérées parties du bout central du nerf suivent le trajet sinueux du fragment intercalé et puis descendent dans le bout périphérique. L'auteur voit dans ce fait une preuve de l'attraction des fibres issues du bout central par les substances élaborées au niveau du fragment et du bout périphérique. Un fragment de nerf d'une autre espèce animale n'attire pas les cylindres-axes d'un nerf en croissance. Prenons une autre expérience : si l'on sectionne chez un animal le nerf péronier et le nerf tibial, que l'on résèque un fragment du bout central du péronier et que l'on réunisse le bout central du tibial d'une part avec les bouts périphériques du tibial et du péronier d'autre part, on constate que les fibres néoformées issues du bout central du tibial pénètrent, soit dans le tronc périphérique tibial, soit dans le tronc périphérique péronier, soit enfin et après bifurcation, dans les deux troncs à la fois. La conclusion que FORSSMAN tire de cette nouvelle expérience, c'est que les tronçons périphériques du tibial et du péronier sécrètent des substances attractives provoquant l'arrivée dans les deux nerfs des fibres issues du nerf tibial.*

Ayant constaté que le bout périphérique du nerf sectionné attirait les fibres de nouvelle formation parties du bout central, FORSSMAN s'est demandé quelles sont ces substances attirantes, quelle est la nature de l'énergie de l'attraction ? A cette question répond une autre expérience du même auteur. Après avoir sectionné le nerf sciatique, il a appliqué à l'extrémité de son bout supérieur deux petits tubes de collodion, dont l'un contenait du foie trituré et l'autre du cerveau. Dans ces conditions, il a observé que les fibres régénérées du bout central se dirigeaient toujours du côté du tube rempli d'émulsion du cerveau. Cette dernière expérience paraît extrêmement démonstrative ; elle constitue aux yeux de FORSSMAN non-seulement une preuve irréfutable en faveur du neurotropisme, mais elle précise la nature de la force attractive, il s'agirait en effet d'un chimiotropisme réalisé par la myéline dégénérée. C'est elle qui attire les fibres régénérées dans le bout périphérique dégénéré, et dans le tube rempli d'émulsion de cerveau. Cette force est telle qu'elle oblige les fibres du bout central, non pas à prendre la direction de la moindre

* FORSSMAN, "Zur Kenntniss des Neurotropismus," 'Ziegler's Beiträge,' Bd. XXVII., 1900.

résistance, mais à se plier sur elles-mêmes, à rebrousser chemin et prendre une direction ascendante pour se rendre à l'endroit où elles sont attirées.

Les expériences de FORSSMAN s'imposent par leur cohérence et par l'esprit scientifique dans lequel elles sont conçues, toutefois les méthodes d'investigation histologique employées par FORSSMAN sont insuffisantes pour ce genre d'études ; on a le droit de garder un certain doute sur l'interprétation des résultats obtenus par cet auteur. Puis, il faut l'avouer, les expériences n'ont été répétées par personne, tout au moins suivant le programme de l'auteur. Il est donc naturel que plusieurs auteurs aient fait des réserves sur leur valeur.

CAJAL est porté à admettre que la fonction principale des cordons cellulaires de BÜGNER consiste en la sécrétion de substances positivement chimiotaxiques, capables d'exciter les mouvements amiboïdes des tronçons d'axones jeunes, de les attirer hors de la cicatrice jusqu'au fragment distal, et les obliger à pénétrer entre les tractus en voie de formation et dans les espaces intercordonnaux. Ces substances spéciales diffuseraient déjà au septième ou huitième jour après l'opération, au niveau de l'extrémité libre du bout périphérique, dont les cordons protoplasmiques pourraient agir sur les fibres nerveuses, à la manière des tubes de cristal renfermant certaines substances employées dans les célèbres expériences de PFEFFER sur les mouvements des spermatozoïdes des cryptogames.

L'éminent histologiste de Madrid estime que les expériences de FORSSMAN ont consacré définitivement la notion du neurotropisme ; toutefois il ne partage pas l'opinion de ce savant sur l'origine des substances attirantes, qui ne sont pas produites par les détritus des vieilles fibres, mais ont leur origine dans l'activité sécrétoire des cordons protoplasmiques.

Ce qui confirme CAJAL dans cette manière de voir c'est que le maximum de puissance régénérative ou neurotisante du segment périphérique, coïncide précisément avec l'époque pendant laquelle se différencient ces cordons cellulaires, c'est-à-dire pendant la deuxième ou troisième semaine après l'opération, temps pendant lequel la majeure partie des débris du vieux nerf, et à plus forte raison les substances solubles qui peuvent en émaner, ont été écartées. Mais le fait qui lui paraît le plus décisif en faveur de la théorie chimiotaxique est représenté par les différentes zones séparant le bout central du fragment périphérique, comme l'avait déjà vu VANLAIR. Au voisinage immédiat de la cicatrice, une grande partie des fibres du segment proximal se désoriente, prenant des directions transversales ou même rétrogrades, comme si elles cheminaient suivant la moindre résistance, revenant sur leurs pas et traçant de singulières circonvolutions devant le moindre obstacle qui leur est opposé. C'est que sans doute durant la première semaine et une partie de la seconde, il ne se produit pas de mise en liberté de substances chimiotaxiques, ou que dans tous les cas les courants de diffusion de ces substances n'atteignent pas, ou impressionnent très faiblement, le bout central dans son épaisseur. A mesure que nous approchons du bout périphérique les fibres égarées sont de moins en moins nombreuses et les trajets

des fibres sont de plus en plus directs et mieux orientés. Dans le bout périphérique, les fibres convergent comme attirées par une force irrésistible, puis suivent les trajets parallèles rectilignes sans la moindre tendance à s'égarer ni à rétrograder. Tous ces faits se comprennent très facilement en admettant l'existence d'une relation très naturelle et conforme aux lois de la diffusion des liquides, entre la quantité de substances sécrétées et l'activité de la croissance et de la progression des axones néoformés. CAJAL explique la fréquence de la division des cylindres-axes à leur entrée dans le bout périphérique, au moment où ils sont sollicités dans différentes directions, par l'abondance des courants chimiotaxiques.

CAJAL croit que les cellules de SCHWANN remplissent les rôles suivants pendant le processus de régénérescence : (1) sécrétion de substances attractives ; (2) rôle de tuteur pour les fibres jeunes.

CAJAL est revenu sur le neurotropisme dans plusieurs travaux successifs. Aussi dans un travail publié en 1907 sur les métamorphoses précoces des neurofibrilles, CAJAL conclut de la manière suivante : " Il est très probable, et en ceci nous sommes d'accord avec LUGARO et MARINESCO, que l'exode des axones à travers la cicatrice soit réglé par des substances chimiotaxiques élaborées par les cellules de SCHWANN transformées du bout périphérique."

Partisan convaincu et décidé du neurotropisme, CAJAL a continué avec la même vigueur ses recherches sur le neurotropisme, qu'il a exposées dans un article publié en 1910,* et dans sa remarquable monographie sur la dégénérescence et la régénérescence du système nerveux. Dans tous ses travaux CAJAL s'applique, en variant à l'infini ses expériences, à donner à l'hypothèse du neurotropisme une forme plus précise et plus scientifique.

CAJAL reconnaît que le mécanisme créateur des premiers rejetons nerveux (érétisme de formation, effilochement, création des collatérales, etc.) nous échappe, comme nous échappe également le mécanisme de l'assimilation et de la croissance. Il suppose cependant qu'il y a dans le protoplasme de l'axone un appareil constructif en possession d'énergies rapidement utilisables, qui réagit à la suite des excitants mécaniques, thermiques, chimiques. Parmi ces excitants figure aussi l'oxygène apporté par la congestion inflammatoire. Il ne serait pas étrange, dit CAJAL, si dans les préliminaires de ce processus réactionnel la diminution de la tension superficielle jouait un rôle, diminution provoquée par l'arrivée de quelque substance (oxygène) capable de modifier la composition du protoplasme nerveux (MARINESCO). Les variations de la pression osmotique pourraient aussi intervenir (NAGEOTTE). Sans doutes de pareils mécanismes physiques peuvent exercer une influence sur l'émission des appendices nerveux, mais ne sont pas en état de les créer, parce que l'autre essentiel de la ramification ne consiste pas tant dans la distribution d'un matériel préexistant, que dans un processus de multiplication de particules de matière vivante (division et croissance de

* S. J. RAMON Y CAJAL, 'Trabajos del Laboratorio de Investigaciones Biologicas de la Universidad de Madrid,' vol. VIII., p. 63, 1910.

neurobiones) qui construisent un conducteur permanent. Lorsque la phase d'érétisme s'est établie, en formant automatiquement des ramifications nerveuses, il entre en jeu des ferments qui vont accélérer la croissance des bourgeons nerveux et les orienteront vers le bout périphérique. Les premiers ferments sont élaborés par les cellules de SCHWANN. Néanmoins, les ferments vraiment utiles à l'orientation des axones et à la neurotisation du bout périphérique sont élaborés plus tard par le tissu cicatriciel et les bandes de BÜGNER, sources d'excitations plus énergiques de l'assimilation et de la croissance de l'axone. L'orientation de ce dernier peut être envisagé comme un phénomène trophique, c'est-à-dire comme effet de sa croissance dans la direction du courant de catalisateurs. Les substances que les fibres de nouvelle formation rencontrent dans leur trajet peuvent stimuler la croissance, ou la modérer; d'autres sont indifférentes. L'hypothèse du neurotropisme ainsi présentée, expliquerait d'après CAJAL certains points, obscurs jusqu'alors, entre autres: (1) la marche rapide le long du bout périphérique, que CAJAL considère comme l'expression de l'action stimulante des ferments qui agiraient sur l'assimilation et sur la croissance; (2) incapacité des fibres nerveuses pour traverser les membranes. En effet, les phénomènes de régénérescence étaient sous la dépendance des ferments qui sont peu ou pas du tout dialysables, on s'explique ainsi les résultats négatifs de neurotisation de fragments des nerfs greffés sur des nerfs intacts (LUGARO, MARINESCO,* DUSTIN). (3) L'action activante de la température sur la régénérescence (DEINEKA). (4) La non-régénérescence des centres nerveux, qui se comprend facilement par l'absence des cellules de SCHWANN dans les centres nerveux et la distance énorme qui existe entre les neurones avec lesquels les fibres de nouvelle formation doivent entrer en action. (5) Enfin CAJAL explique l'arrivée des fibres régénérées dans leurs appareils terminaux, grâce à l'existence de ferments spécifiques qui créent un terrain favorable à la nutrition de ces fibres. C'est ainsi que l'axone moteur, sollicité par des excitants variés, va se diriger exclusivement dans la direction du ferment spécifique élaboré par les plaques motrices. Dans sa nouvelle forme, l'hypothèse de CAJAL est sans doute très féconde, comme hypothèse de travail; du reste, le rôle des ferments dans la dégénérescence Wallerienne a été mis en évidence par moi depuis bien longtemps. Je reviendrai plus loin sur l'intervention des ferments dans le processus de régénérescence. LUGARO, moi-même et M. NAGEOTTE avons produit, pour consolider la notion du neurotropisme, des faits expérimentaux ou d'ordre anatomo-pathologique.

NAGEOTTE a attiré l'attention sur l'attraction énergique que les cellules satellites exercent sur les fibres néoformées, sorties de la portion glomérulaire de l'axone. Comme on le sait, les fibres nerveuses des centres sont dépourvues de noyaux de SCHWANN, d'autre part, les cellules névrogliques, comme cela a été constaté par KATSUNUMA et par nous-même, ne possèdent pas d'oxydases. Je ne saurais pas affirmer si leurs congénères (cellules amiboïdes, cellules géantes, etc.) en sont

* G. MARINESCO, "La nature intime des processus de dégénérescence des nerfs," 'Presse Médicale février 16, 1907.

dépourvues. Mais un fait fort important que je tiens particulièrement à souligner c'est que les dendrites sont remplies de granulations, mises en évidence par l'ultramicroscopie (Marinesco), qui font défaut dans le cylindre-axe, et que d'autre part, ces granulations donnent la réaction des oxydases (Katsunuma, Düring), donnée que j'ai pu confirmer dans mes études inédites sur les oxydases. Il y a également des oxydases dans les cellules épendymaires. La présence des oxydases dans les dendrites et leurs ramifications offre à mon avis un double intérêt, au point de vue de la fonction des synapses, car cela démontre qu'à ce niveau il se passe probablement des phénomènes d'un tout autre ordre que dans le cylindre-axe, et ensuite au point de vue du neurotropisme, tel qu'il a été compris par Cajal dans ses recherches par la neurogenèse.

Un des chercheurs qui s'est déclaré adversaire irréductible de l'hypothèse du neurotropisme, en se basant sur un grand nombre d'expériences personnelles, c'est Dustin.

"La régénération, dit cet auteur, part du bout central du nerf sectionné. Elle est orientée par la disposition de la cicatrice et les modifications du bout périphérique qui créent des voies (odogenèse) que les jeunes cylindres-axes n'auront qu'à suivre. La théorie du neurotropisme n'est guère acceptable : (*a*) à cause de l'insuffisance des preuves apportées jusqu'à présent par ses partisans ; (*b*) à cause des contradictions que l'on peut relever entre les différents travaux qui traitent cette question ; (*c*) à cause des résultats négatifs obtenus au cours de nos expériences."

En effet, Dustin constate qu'un greffon soi-disant neurotropique, nerf dont la dégénérescence date de douze jours, n'influence pas la direction des fibres en croissance, en présence ou en absence de tissu cicatriciel. Ensuite des fragments de substances nerveuses n'attirent ni directement ni indirectement les jeunes fibres nerveuses. L'explication de la plupart des expériences de neurotropisme tient dans l'étude de la cicatrisation. Cette cicatrisation est odogénétique, c'est-à-dire qu'elle ménage des voies aux cylindres-axes, lorsqu'il s'agit d'un nerf d'une part et d'un fragment de tissu nerveux quelconque d'autre part. Cette odogenèse se réalise grâce à une propriété spéciale, peut-être chimiotaxique, des cellules conjonctives des nerfs périphériques. Depuis l'apparition du premier travail de Dustin, le problème de l'odogenèse a pris une autre tournure ; l'élément connectif paraît avoir été complètement détrôné par l'élément névroglique, la cellule de Schwann, dont les propriétés odogénétiques apparaissent aujourd'hui comme évidentes (Dustin).*

Aujourd'hui, grâce aux progrès histologiques réalisés dans la connaissance plus précise de la structure du syncytium, nous sommes en état, comme on le verra plus loin, d'expliquer d'une façon plus claire la progression de la croissance des fibres dans les soi-disant bandes de Bügner. Mais il y a aussi d'autres sources de neurotropisme, telles que les substances qui persistent après la dégénérescence des plaques terminales motrices (Tello, Cajal), les corpuscules satellites des cellules des ganglions sensitifs

* Dustin, "Rôle des tropismes et de l'odogenèse dans la régénération du système nerveux," 'Archives de Biologie,' 1910, p. 363.

(NAGEOTTE, MARINESCO, CAJAL), et les éléments des appareils sensitifs terminaux (fuseaux de KÜHNE), corpuscules de MEISSNER (TELLO), et enfin le tissu conjonctif embryonnaire (CAJAL). Mais il est fort probable que dans la plupart de ces cas, c'est toujours le syncytium de SCHWANN qui intervient pour orienter et favoriser les échanges nutritifs des fibres de nouvelle formation.*

TELLO,† un élève distingué de CAJAL, a appliqué l'hypothèse du neurotropisme à la régénération des plaques terminales. Nous croyons, dit TELLO, qu'il est très vraisemblable que les fibres soient attirées par une substance chimiotaxique que les plâques (musculaires) ont mise en liberté. Néanmoins cette action pourrait ne pas être exclusive. En effet, il se pourrait aussi que cette attraction fût également exercée par les amas nucléaires ordinaires issus de la prolifération des cellules de SCHULTZE, puisqu'il n'est pas rare de trouver des fibres nouvelles plus ou moins ramifiées, tout près de ces amas nucléaires, qui n'appartiennent pas au plaques. Cet auteur affirme d'autre part que toutes, ou presque toutes les plaques anciennes se conservent et qu'elles attirent en agissant par chimiotaxie les fibres nerveuses jeunes, et ainsi se régénère le seul facteur qui fait défaut dans l'ancienne terminaison. TELLO explique les chemins si capricieux que suivent les fibres nues et la distribution de la même fibre en plusieurs plaques.

Un auteur qui a contribué dans une large mesure à consolider l'hypothèse du neurotropisme, c'est LUGARO. Le savant italien a sectionné une racine antérieure et la racine postérieure correspondante, au delà du ganglion. Puis il suture la racine antérieure au segment postérieur attenant à la moëlle. Les fibres de la racine antérieure grandissent, traversent la cicatrice, passent dans le tronçon de racine postérieure, qu'elles parcourent, mais arrivées à la moëlle, s'éparpillent dans la pie-mère et ne pénètrent pas dans les cordons postérieurs. Pour un neurotropiste, et LUGARO en est un très compétent, l'explication du fait était facile : les fibres sont attirées vers la racine postérieure par des substances attractives mises en liberté à ce niveau. Mais LUGARO va encore plus loin, il introduit la notion du chimiotaxisme negatif pour expliquer pourquoi les fibres issues des racines antérieures ne pénètrent pas dans la moëlle.

Le rôle du neurotropisme dans la régénération des voies centrales fait le sujet d'une foule d'expériences de CAJAL et de TELLO. Parmi celles-ci il y en a quelques unes qui sont réellement très suggestives, et à cet égard on peut citer les expériences de TELLO sur la greffe des fragments de nerfs introduits dans l'écorce cérébrale préalablement sectionnée. Cette section précisément, est indispensable au processus de neurotisation du nerf greffé. C'est ainsi que s'expliquent les tentatives infructueuses de LUGARO, qui avait appliqué tout simplement le fragment du nerf sur l'écorce intacte. Il faut d'autre part, afin que l'expérience soit convainquante, que le greffon soit dépourvu des

* DUSTIN, "Rôle des tropismes, etc.," 'Archives de Biologie,' 1910, p. 315.

† TELLO, "Dégénération et régénération des plaques motrices après la section des nerfs," 'Travaux du Laboratoire de Recherches biologiques,' tome V., fasc. 3, p. 117.

fibres de nouvelle formation provenant du bout central du nerf sectionné. Dans de pareilles conditions, des axones de nouvelle formation pénètrent dans les gaines superficielles de SCHWANN, et se comportent exactement dans leur marche, orientation, énergie de croissance, etc., comme les fibres régénérées du bout central d'un nerf sectionné.

TELLO remarque en outre que si la plupart des fibres d'origine cérébrale qui ont pénétré dans le greffon, sont minces et nues, il y en a d'autres plus épaisses à l'intérieur du greffon, qui sont pourvues de corpuscules satellites, c'est-à-dire de cellules de SCHWANN. Dans une autre expérience TELLO montre que même la moëlle de sureau imbibée de suc extrait des bandes de BÜGNER du bout périphérique d'un nerf sectionné, peut attirer, mais non pas avec la même puissance, les fibres cérébrales.

Quoiqu'il en soit de la valeur de ces expériences, il faut bien admettre que les fibres de nouvelle formation sorties de la substance blanche avancent toutes nues à l'encontre du protoplasme du syncytium de SCHWANN, pourvu d'oxydases et d'autres ferments, en vertu d'une différence de potentiel.

CAJAL a fait intervenir la chimiotaxie dans la croissance des neurones pendant l'ontogénie. Cette croissance obéit, suivant l'éminent histologiste, à trois catégories de conditions : (1) aux influences mécaniques ; (2) à la sécrétion de substances attractives ; (3) à la sensibilité chimiotaxique ou amiboïsme de source chimique. La source chimiotaxique, qui ferait la première son apparition, serait celle de l'extrémite externe du spongioblaste ; c'est à elle qu'il faudrait rapporter la marche des cônes de croissance vers la périphérie au début ; ensuite apparaîtrait le flux chimiotaxique du myotome et de l'épithélium cutané. Ce serait plus tard seulement, quand les premiers sont taris, que des matières attractives s'élaboreraient dans les neurones moteurs et funiculaires de la moëlle épinière. Dans cette dernière la phase attractive de la sécrétion de substances chimiotropiques est de courte durée ; elle coïncide avec la période évolutive pendant laquelle le corps cellulaire émet des dendrites aveuglément en tous sens. L'ordre dans lequel apparaît cette phase attractive varie avec les diverses catégories de neurones, et ceci nous explique les lois de priorité de développement : formation précoce des racines antérieures, du cordon antérieur, etc.

Avec les recherches expérimentales de BOEKE et de NAGEOTTE, l'étude du neurotropisme entre dans une nouvelle phase. Je n'ai pas eu à ma disposition le travail de BOEKE, dont j'ai pris connaissance seulement par des analyses très incomplètes.

Pour étudier le rôle de la névroglie dans les phénomènes de la cicatrisation nerveuse, NAGEOTTE a arraché le bout supérieur du sciatique à un lapin, de façon à empêcher la régénération. Dans ces conditions, il pousse au dépens du bout inférieur un bourgeon purement névroglique. Au bout de 15 jours ce bourgeon a déjà acquis une longueur de 5 millimètres. Il a la forme d'un pinceau effilé ; il se dirige droit devant lui, en remontant vers l'échancrure sciatique dans l'espace du tissu conjonctif lâche qui contenait l'extrémité supérieure du nerf arraché ; il est composé de travées

protoplasmiques nucléées, anastomosées entre elles, faites exactement comme les faisceaux de régénération, sauf qu'elles ne contiennent pas de neurites; mais la place de ces derniers est toute prête; elle est marquée, en apparence du moins, par des lacunes longitudinales qui donnent aux travées, sur les coupes transversales, un aspect aréolaire; une mince membrane de SCHWANN. Il naît donc là un nerf aneuritique, dont la croissance est déclanchée par la simple section des gaines de SCHWANN. C'est bien un nerf, car ses éléments ectodermiques possèdent à l'égard du tissu conjonctif un pouvoir morphogénétique spécial et se constituent à ses dépens un stroma qui rappelle beaucoup la disposition des gaines conjonctives des nerfs. Chacun des éléments névrogliques du bourgeon nerveux possède certainement des tropismes complexes, mais l'individualité de chacun d'eux se fond dans une unité d'ordre supérieur, grâce à la tendance qu'ils possèdent à se grouper avec leurs voisins, tendance matérialisée par les anastomoses nombreuses de toutes les travées entre elles. La conception de fibres nerveuses isolées, venant du bout supérieur seul et tendant chacune pour son compte personnel vers un but lointain, ne traduit pas ce qui se passe dans les cicatrices nerveuses; qu'il s'agisse du bourgeon périphérique purement névroglique ou du bourgeon central, l'ébauche du nerf cicatriciel est toujours formée par un ensemble de travées étroitement reliées entre elles, autant du moins que des obstacles placés devant leur route ne les forcent pas à se disperser. Si un obstacle se présente—un caillot, un point infecté, une travée fibreuse laissée dans la plaie—le bourgeon va se diviser, s'éparpiller.

Lorsqu'il s'agit d'un nerf simplement sectionné, M. NAGEOTTE a vu que le processus est semblable dans le bourgeon qui naît à l'extrémité du bout supérieur, sauf que dans les travées névrogliques néoformées (ou dans un certain nombre d'entre elles seulement, si l'on s'adresse aux stades jeunes), il existe des neurites de nouvelle formation provenant de l'activité régénératrice des neurites anciens sectionnés. Après une étude minutieuse de pièces d'âges divers et diversement fixées, NAGEOTTE est en mesure d'affirmer qu'aucun neurite ne chemine en dehors des travées névrogliques.

Il n'y a pas de "Cellule de SCHWANN," cette dénomination doit être abandonnée parcequ'elle dérive d'une interprétation trop étroite de la théorie cellulaire et qu'elle entraîne après elle une conception faisant obstacle à la compréhension des phénomènes de la cicatrisation des nerfs. La gaine de SCHWANN des fibres à myéline est une formation syncytiale complexe avec un endoplasme, un exoplasme, des noyaux. Certains détails de son agencement semblent y dessiner des limites cellulaires à l'état normal, si bien que l'on admet généralement sa constatation aux dépens de cellules juxtaposées, les fameuses cellules segmentaires. En réalité, ces détails d'agencement sont tout à fait secondaires, c'est qu'en effet ils disparaissent, comme l'avait bien vu RANVIER, dès que commencent à se prononcer les premiers phénomènes de la dégénération Wallerienne. A partir de ce moment, l'illusion cellulaire disparaît et l'on se trouve en présence d'une formation syncytiale continue; dont la morphologie

est très complexe mais où il n'existe certainement aucun territoire cellulaire distinct et d'où il ne se détache aucune cellule isolée.*

Comme on le voit, l'hypothèse du neurotropisme traverse une crise, qui menace son existence même. Dans la régénération des nerfs périphériques, il n'intervient pas, puisque à aucun moment les axones n'ont quitté le territoire névroglique. La croissance de la névroglie est primitive et son envahissement par les neurites secondaire (NAGEOTTE).

Évidemment en matière de régénération normale des nerfs périphériques, la croissance libre des neurites, leur progression vers des sources lointaines, ne peuvent plus être soutenues. On doit admettre aujourd'hui comme démontré que les neurites circulent toujours à l'intérieur des travées névrogliques, où ils sont logés dans des espèces de tubes adaptés à cet effet. L'intérêt principal se concentre aujourd'hui autour de ce syncytium, qui joue le rôle principal dans le processus de cicatrisation et de neurotisation des nerfs lésés. En examinant avec attention le trajet des fibres de nouvelle formation, dans un grand nombre de névromes, j'ai nettement constaté que même autour de fibres isolées il y a presque toujours une gaine protoplasmique et de noyaux de SCHWANN. Ce n'est guère que d'une manière exceptionnelle que j'ai vu des fibres très fines non revêtues d'une pareille gaine; un tel exemple nous est offert par les fibres très minces qui neurotisent la paroi de deux capillaires. On pourrait voir dans cet attachement des fibres régénérées à la paroi des capillaires, l'expression d'un stéréotropisme; mais en l'espèce cette conclusion n'est peut-être pas exacte, parce que la paroi d'un capillaire n'est pas un conduit indifférent, mais contient du fer et des oxydases. J'ai eu d'ailleurs l'occasion d'analyser, au cours de mes recherches de régénérescence, plusieurs phénomènes de neurotisation musculaire que j'ai expliqués tout d'abord par l'adhésion tactile, et puis en regardant de plus près, je me suis convaincu qu'il s'agissait de neurotropisme. Il en est ainsi par exemple dans le cas de régénération des plaques motrices, où les ramifications des fibres régénérées se dirigeaient directement vers les régions où il y avait des accumulations de noyaux fondamentaux, malgré que ces ramifications, avant d'y arriver, eussent parcouru un long trajet de la fibre musculaire altérée. Mes constatations histologiques me portent à croire qu'on ne doit pas exclure complètement le neurotropisme en matière de régénération des nerfs périphériques, mais il faut lui apporter certaines modifications, surtout en ce qui concerne l'attraction à distance des fibres régénérées parties du bout central. Dans cette régénération, en dehors de la cicatrisation conjonctive, il intervient l'attraction des travées névrogliques de deux bouts, par différence de potentiel entre le syncytium neurotisé du bout central et celui non encore neurotisé du bout périphérique. Il faut donc accorder le premier rôle aux tropismes du syncytium.

Cette conception nouvelle basée sur les données histologiques récentes, ne diffère pas essentiellement de l'hypothèse des cellules apotrophiques que j'ai formulée, il y a déjà 14 ans. Dans cette hypothèse, j'avais admis que les colonies cellulaires du bout central

* J. NAGEOTTE, "Le processus de la cicatrisation des nerfs, etc.," 'Revue Neurologique,' juillet 1915.

et celles du bout périphérique se réunissent pour assurer la continuité du nerf; ces cellules représentent en quelque sorte l'avant-garde des fibres en croissance. J'ai soutenu en outre que les cellules apotrophiques nourrissent les fibres nouvelles et que par leurs dépenses elles fournissent l'énergie nécessaire à la croissance des fibres nerveuses. En effet, à mesure que celles-ci se différencient, les noyaux et le protoplasma des colonies cellulaires diminuent. Dans un travail paru récemment M. Edinger fait des remarques analogues. Il est évident que si la fonction que j'avais attribuée à ces cellules apotrophiques est juste, la notion anatomique d'éléments cellulaires indépendants n'est pas exacte. En effet, les noyaux du syncytium de Schwann se multiplient considérablement après les sections nerveuses, le protoplasma augmente sans se diviser; aussi il se forme, non pas des colonies cellulaires, mais des travées syncytiales.

Neurotisées ou non, les travées névrogliques possèdent des propriétés biologiques spéciales qui leur assurent une puissance considérable de croissance. Elles jouissent de la faculté d'adaptation au métabolisme des tissus avec lesquels elles se mettent en contact. Malgré les nombreux obstacles que ses travées rencontrent dans leur chemin et la résistance que les divers milieux leur opposent, elles parviennent à se frayer un chemin qui va les conduire à leur destination. Dans cette progression incessante, la tension de la surface et la différence de potentiel électrique interviennent à chaque instant. Les mêmes considérations s'appliquent à la croissance et à la propagation des neurites, qui avancent à l'intérieur du protoplasma trabéculaire, à la faveur des changements de la tension de surface et de l'état électrique.

Je serais tenté d'admettre que le développement et la progression des travées neurotisées ressemble à la croissance des vaisseaux capillaires. Comme ces derniers, les travées se ramifient et possèdent au plus haut degré la faculté de cytotropisme qui les attire les unes vers les autres. Le cytotropisme est en réalité l'expression des phénomènes des tensions de surface et des différences des potentiels électriques et chimiques. Les travées du syncytium comme les vaisseaux capillaires possèdent cette merveilleuse aptitude d'adaptation au métabolisme du tissu ou de l'organe où elles vont aboutir. C'est grâce à cette adaptation que je m'explique la variation des terminaisons nerveuses.

Mes recherches prouvent en outre que si le milieu plasmatique où finit la fibre nerveuse exerce une action incontestable sur la forme de la terminaison nerveuse et la direction de ses ramifications, la fonction même de la fibre n'est pas tout à fait indifférente. En effet, comment expliquer la présence de véritables pelotons à la surface ou même à l'intérieur de la fibre musculaire, sinon que les fibres vraisemblablement sensitives auxquelles elles appartiennent possèdent en elles-mêmes certains caractères dominants qui se conservent dans le milieu plasmatique de la fibre musculaire. Il est bon cependant d'ajouter que la plupart de ces fibres siègent à la surface du sarcolème et non pas à l'intérieur même du protoplasma. Mais il y a un autre fait qui paraît être plus décisif. Nous avons vu plus haut, à propos de la régénérescence des plaques

motrices, qu'on rencontrait parfois, et cette fois-ci au-dessous du sarcolème, de véritables corpuscules tactiles, ou mieux dit, des terminaisons simulant les corpuscules de MEISSNER, mais plus simplifiées. Le grand nombre de terminaisons du type sensitif à la surface du sarcolème et le nombre restreint de plaques motrices nous suggère l'idée que dans les amputations les fibres motrices du bout central subissent un processus de destruction plus considérable que les fibres centripètes, ce qui concorde parfaitement avec la disparition des cellules du groupe postéro-latéral de la corne antérieure. Ceci n'exclut pas certainement une lésion atrophique des cellules des ganglions spinaux correspondants, mais une pareille lésion n'a pas été décrite encore.

Il est évident qu'une théorie générale sur le mécanisme des phénomènes désignés du nom de neurotropisme doit embrasser les processus qui se déroulent, non-seulement dans les nerfs périphériques, mais aussi dans les centres nerveux. Or, les données qui ont été produites jusqu'à présent, de nature à faire abandonner le neurotropisme, se rapportent seulement à la régénération des nerfs périphériques, et à ce point de vue, nous nous rallions à l'opinion de MM. NAGEOTTE et BOEKE, qui est parfaitement vraie pour les cicatrices des nerfs périphériques.

Il y a cependant un certain nombre de faits qui attendent leur explication ; nous n'avons qu'à rappeler la neurotisation des greffons des nerfs périphériques introduits dans l'écorce cérébrale préalablement sectionnée, et dans le nerf optique (TELLO). Est-ce que les bourgeons névrogliques sortis des extrémités du nerf vont à l'encontre des fibres nerveuses régénérées de l'écorce cérébrale et du bout central du nerf optique ? Ou bien au contraire ces fibres sont-elles attirées par les travées névrogliques du greffon à la faveur de la chimiotaxie ? Ce sont là des problèmes qui attendent leur solution.

C'est la culture in vitro des fragments de ganglions sensitifs ou bien des morceaux des nerfs qui pourrait éclairer le problème du rôle du syncytium dans la croissance et l'orientation des fibres de nouvelle formation ; mais les résultats publiés jusqu'à présent ne sont pas très satisfaisants. Tous les essais ont démontré la nécessité d'un support mécanique pour l'*outgrowth* des fibres de nouvelle formation. Ce support peut être constitué par la fibrine du plasma ou de la lymphe coagulée, par la surface inférieure de la lamelle lorsqu'il s'agit de milieux fluides, ou par une trame quelconque. Dans nos expériences de culture in vitro faites en collaboration avec M. MINEA, nous avons remarqué que s'il y a des fibres qui poussent librement dans le plasma, on en voit d'autres qui sont accompagnées par des cellules d'origine incertaine. M. INGEBRIGSTEN en employant la technique recommandée par M. NAGEOTTE a pu constater qu'il s'agit là d'un syncytium. De sort que, même dans ces cultures, on ne saurait exclure d'une façon absolue l'existence des cellules conductrices. Il y a cependant une expérience célèbre de HARRISON qui serait de nature à trancher le problème. Cet expérimentateur habile résèque d'un côté la crête ganglionnaire chez de jeunes larves d'amphibiens, puis laisse les larves continuer leur évolution, il constate que les racines antérieures naissent et croissent des deux côtés, mais sont pourvues de cellules satellites

seulement du côté où la crête ganglionnaire a été laissée intacte. Sans doute cette expérience tranche définitivement la question de l'origine des cellules satellites des nerfs. Cette observation fut confirmée par des recherches embryologiques de DOHRN et de R. GAST, qui purent observer le développement du nerf trachléaire, indépendamment de toute cellule satellite. En face de pareilles expériences nous pouvons admettre qu'après l'ablation des crêtes ganglionnaires les racines antérieures dépourvues de cellules satellites se développent très régulièrement et ce développement est nettement orienté. Mais est-on autorisé de transporter ces données embryologiques dans le domaine de régénérescence nerveuse ? Doit-on admettre qu'il y a des fibres ou des fascicules régénérés qui se développent et acquièrent leur organisation définitive sans le concours du syncytium de SCHWANN ? Cela est inadmissible, car les faits sont là pour prouver le contraire. Même dans les cultures in vitro tout au moins certaines fibres sont accompagnées de travées protoplasmiques nucléées satellites. La seule conclusion légitime que l'on est en droit de tirer de ces faits, c'est que la régénération nerveuse consécutive aux blessures des nerfs n'est pas tout simplement la répétition des phénomènes que l'on observe au cours de l'ontogénie.

L'odogenèse ne suffit pas à elle seule pour expliquer tous les phénomènes qui se passent dans le domaine de l'orientation et de la croissance des fibres régénérées. Nous n'avons qu'à nous adresser pour cela aux expériences de BOEKE* qui un des premiers a montré que les fibres régénérées avancent toujours dans un syncytium. Après avoir réuni le bout central de l'hypoglosse au bout périphérique du nerf lingual, il constate que les fibres régénérées parties du bout central de l'hypoglosse traversent tout le long du bout périphérique du lingual et arrivées à l'extrémité du nerf forment des boutons terminaux. Mais, fait important, la façon dont se comportent ces terminaisons est toute différente de celle du côté normal. En effet, les fibres terminales de nouvelle formation de l'hypoglosse peuvent pénétrer dans l'épithélium de la langue, mais tandis que du côté normal on peut suivre le trajet des fibres fines jusqu'aux couches épithéliales les plus superficielles, du côté opéré on voit très souvent que les fibres qui se dirigent vers l'épithélium, au lieu de continuer leur chemin, reviennent sur elles-mêmes, descendent dans le tissu conjonctif, finissent par un bouton terminal, ou bien suivent pendant un certain trajet les courbures de la face inférieure de l'épithélium pour finir dans le tissu conjonctif. Puis BOEKE a vu parfois que les fibres régénérées finissent dans le tissu conjonctif par une terminaison qui ressemble à une plaque motrice. Ce n'est pas tout, cet auteur a vu que quelques fibres régénérées de l'hypoglosse poussent, non pas dans le nerf lingual, mais dans le tissu conjonctif périneural. Ces fibres ne finissent pas comme l'avait pensé BETHE au voisinage de la cicatrice, mais elles vont au loin, atteignent la langue et se répandent dans la musculature, pour finir dans les fibres musculaires par des plaques motrices.

* J. BOEKE, "Ueber die Regenerations-erscheinungen bei der Nervenheilung von Motorischen mit Sensiblen Nervenfasern," 'Anatomischer Anzeiger,' 1913, p. 366.

Enfin il y a quelques fibres régénérées de l'hypoglosse qui après avoir suivi tout le trajet du lingual traversent le tissu conjonctif sous-muqueux, circulent le long des fibres musculaires et forment à la fin de petites plaques à la surface des fibres musculaires. Boeke pense que, suivant toutes les probabilités, ces faits histologiques expliquent la restauration fonctionnelle qu'il a eu l'occasion de constater.

Il y a d'autres renseignements qui se dégagent pour nous des expériences de Boeke. C'est tout d'abord la corrélation qui existe entre la nature d'une fibre et le milieu où elle finit. La fibre nerveuse centripète, comme la fibre centrifuge, et le milieu où elles finissent s'influencent d'une façon réciproque. Le milieu favorable pour la formation d'une terminaison motrice c'est la fibre musculaire, c'est-à-dire un protoplasma spécifique adapté à la nutrition de ces terminaisons et au fonctionnement de la fibre musculaire. Aussi voyons nous dans les expériences de Boeke qu'une partie restreinte des fibres régénérées du bout central de l'hypoglosse, engagées dans le bout périphérique du lingual, finissent dans l'épithélium de la langue. Ceci paraît très naturel, car cet épithélium ne constitue pas le milieu normal pour les terminaisons motrices, dont les tropismes sont différents en quelque sorte de ceux des fibres centripètes. Aussi comme si elles étaient repoussées (?) par ce milieu épithélial, elles deviennent rétrogrades et finissent dans le tissu conjonctif. Evidemment ce retour en arrière des fibres centrifuges ne constitue pas tout simplement un phénomène mécanique, car entre les cellules de l'épithélium lingual il y a des interstices, des voies reformées où pourraient se loger les ramifications terminales de l'hypoglosse ; et de fait Boeke a vu de pareilles ramifications, mais elles sont peu nombreuses. Ensuite, suivant toutes les probabilités, les travées neurotisées de l'hypoglosse possèdent un certain neurotropisme ; nous voyons, non sans une certaine surprise, que certaines fibres de l'hypoglosse au lieu de pénétrer dans le lingual s'engagent dans le périnèvre pour finir dans la musculature de la langue. Pourquoi ces fibres ne s'arrêtent-elles pas dans le tissu conjonctif du derme, ou bien n'avancent-elles pas dans l'épithélium ? C'est sans doute parce qu'elles sont attirées par certains éléments de la fibre musculaire.

Pour l'analyse des phénomènes qui se déroulent dans le névrome pendant le développement et l'organisation des fibres nerveuses, je suis arrivé à une conception du *trophisme* qui diffère de celle admise actuellement, et aussi dans une certaine mesure de celle qui a été formulée par Heidenhain et Cajal.

Il est tout d'abord certain que la croissance de la fibre nerveuse est sous la dépendance immédiate de la portion nucléée du névrome ; pour mieux dire il part du corps de la cellule nerveuse des substances qui vont de proche en proche le long de la fibre en croissance. La propagation de ce courant nutritif se fait dans le sens centrifuge ; par conséquent dans les dendrites, il va dans un sens opposé à la direction de la vibration nerveuse. La vitesse de transmission du courant nutritif est beaucoup plus petite que celle de la vibration nerveuse ; mais le dépôt de matériel nutritif est uniformément réparti sur tout le parcours de la fibre. Il constitue le substratum nécessaire à la métamorphose du bout périphérique après la section d'un nerf.

IX. Le Rôle de la Tension de Surface et des Phénomènes Electriques dans la Régénération des Nerfs.

Les phénomènes physiques qui accompagnent ou qui déterminent la croissance des fibres nerveuses méritent une attention toute spéciale. C'est surtout la tension superficielle qui joue un rôle de tout premier ordre, ainsi que je l'ai soutenu depuis 1907* à propos des prolongements néoformés et des arborisations périglomérulaires au cours de la greffe des ganglions spinaux.

Je suis parti des études de BERTHOLD sur la mécanique du protoplasme, et des expériences de QUINQUE et DE GAD; BERTHOLD a soutenu que la masse protoplasmique des cellules présente les caractères physiques d'une goutte liquide. Tout mouvement de cette goutte est l'expression des modifications de sa tension superficielle, c'est-à-dire de l'énergie de cohésion avec laquelle dans une goutte, supposée libre de tout contact, les diverses particules s'attirent entre elles. Si la tension superficielle est égale à tous les points de sa surface, la goutte revêt la forme sphérique; si pour une cause quelconque elle diminue en un point, il se produit à cet endroit, en raison de la pression exercée par les autres côtés, une saillie de la goutte qui s'accroît jusqu'à ce qu'il se soit établi un nouvel état d'équilibre. Si la tension superficielle devient de nouveau plus grande à l'endroit proéminent, la protubérance diminue dans la mesure correspondante. La force sphérique d'une amibe ou d'une cellule mobile serait donc l'expression d'une tension superficielle égale sur toute sa surface, et l'expansion de prolongements à divers points de la surface indique une diminution de la tension superficielle en ces points. Mais quels sont les agents qui produisent ces modifications de la tension superficielle? J'ai admis, avec VERWORN, que ce doit être l'affinité de certaines parties du protoplasme pour l'oxygène qui abaisse la tension superficielle en certains points de la surface de la cellule nerveuse ou de ses prolongements. Ce qui me confirme dans cette hypothèse, c'est que les cellules qui présentaient la néoformation des prolongements siégeaient à la surface du fragment ganglionnaire greffé, tandis que les cellules situées dans la profondeur étaient mortes. En effet l'arrivée de l'oxygène à la surface du fragment du ganglion greffé diminue l'attraction moléculaire du protoplasme en certains points et par conséquent la lésion superficielle, d'où la formation des prolongements. J'ai eu le soin d'ajouter que la croissance des prolongements et par conséquent leur progression n'est pas identifiéé avec les mouvements amiboïdes. La constatation que je viens de faire, à propos de l'existence d'une quantité considérable d'oxydases à l'intérieur des faisceaux de régénérescence, apporte un point d'appui bien solide à cette hypothèse.

Depuis la publication de mon article, il a paru un travail extrêmement intéressant et suggestif de MACALLUM sur la tension de surface en rapport avec les phénomènes

* G. MARINESCO: "Plasticité et amiboïsme des cellules des ganglions sensitifs," 'Revue Neurologique,' 1907, No. 2.

vitaux* dans lequel l'auteur met bien en évidence le rôle de la tension de surface dans la régénération des fibres nerveuses. Voici la façon dont A. B. MACALLUM s'exprime à ce sujet :—

"The whole of the process involved in the regeneration of nerve fibres suggests strikingly that surface tension is primarily involved. Indeed, the development in the first place of the axon from the embryonic nerve cells is, it must be inferred, due to a high surface tension on the latter, accompanied by a low tension at the terminal point of the extending axon. The fact that the axon is maintained throughout the life of the normal nerve cell as an extension of the cytoplasm of the latter is also an indication of the persistence of a constant difference between the surface tension of the surface of the cell body and that of the surface of the axon. That this is not wholly *a prioristic* is known by the results of microchemical investigation of the nerve cell and nerve fibres. The author's observations published seven years ago showed that potassium is abundant along the course of the axon and apparently on its exterior surface, while it is present only in traces in the nerve cell itself."

D'autres auteurs, parmi lesquels il faut citer en première ligne MACDONALD et puis ALCOCK et LYNCH, ont trouvé du potassium dans la fibre nerveuse.

Les variations de la tension superficielle s'accompagnent toujours de changements électriques.

Depuis bien longtemps M. LIPPMANN a démontré par des expériences remarquables que la tension superficielle, ou la constante capillaire sur la surface de séparation de deux liquides, est une fonction de la différence du potentiel électrique de ces deux liquides. Cette tension superficielle et la tension électrique à la surface de contact de l'eau et du mercure, sont deux quantités qui subissent des variations simultanées. M. LIPPMANN a constaté que cette tension superficielle augmente proportionnellement à la tension électrique jusqu'à un maximum qui a lieu quand cette tension électrique atteint un volt environ. L'électrisation de contact joue un rôle important dans les mouvements des colloïdes, lesquels à l'instar de la matière vivante se trouvent dans une évolution continuelle qui ne tend pas à les fixer dans un état stable. Cette électrisation de contact a été le point de départ de recherches biologiques qui tendent à prouver que la division et le développement de la cellule affectent des relations intimes avec l'électrisation qui a lieu à la surface de contact des granules protoplasmatiques avec le milieu ambiant. Les tensions superficielles varient avec l'acidité du milieu.

D'autres auteurs ont fait intervenir des forces physiques pour expliquer la régénérescence. C'est ainsi que MORGAN a soutenu depuis assez longtemps qu'à l'état normal il existe entre les éléments tissulaires des rapports de pression et de tension déterminés, que cet état d'équilibre est dérangé par l'enlèvement d'une partie des

* A. B. MACALLUM, "Surface Tension and Vital Phenomena." Reprinted from the 'University of Toronto Studies, Physiological Series,' No. 1912.

tissus, et que c'est là qu'il faut chercher la cause déterminante des processus de régénération.

Herlitzka tâche de prouver que c'est plutôt un équilibre électrique métastabile qui est dérangé. Il se crée une différence potentielle qui détermine les mitoses et par là la prolifération des tissus. On constate en effet sur l'homme et sur les animaux qu'une partie légèrement lésée de l'épiderme (du doigt, par ex.) produit toujours des courants électriques positifs, alors que ceux de l'épiderme intact sont négatifs.

Herlitzka a fait de nombreuses expériences sur la régénération de l'épithélium corné de ses doigts, sur celle du bec du canard, sur les organes internes de mammifères et s'est convaincu que le courant électrique provenant de l'épithélium lésé n'est pas un courant d'altération, mais bien l'expression d'une différence de potentiel entre l'intérieur de la cellule et le milieu externe. C'est sous l'influence de cet état électrique que se produiraient les mitoses et la multiplication des cellules. Les expériences de Delage sur le développement parthénogénétique d'œufs d'oursin par la décharge électrique viennent à l'appui de cette manière de voir.

McClendon est arrivé à la suite de ses expériences à la conclusion que la diminution de la tension superficielle et les différences de potentiel électrique jouent un rôle essentiel dans la dynamique de la division cellulaire.

La différence de potentiel électrique, dont nous admettons l'existence dans le nerf en voie de régénérescence, n'est pas tout simplement une notion théorique qui découle naturellement des expériences de Herlitzka, de Waller, de Hyde, de Roux, et de Pentimalli, et des données histochimiques de MacCallum et MacDonald, mais un fait qui ressort des recherches expérimentales de Scaffidi* et de celles plus récentes de G. Viale† sur les nerfs en voie de régénérescence. Le premier de ces auteurs a trouvé que la surface du nerf régénéré est tout d'abord positive, mais tend à devenir négative, et la négativité normale de la surface reste permanente un mois après la résection. Les expériences plus précises de Viale le conduisent à l'opinion que la différence de potentiel d'un tissu lésé constitue non-seulement un excitant de la division cellulaire, mais aussi donne la direction du processus de régénérescence même. Le courant électrique constaté entre le bout central et le bout périphérique représente un courant d'action, qui peut s'appeler le courant de régénération. Il peut être expliqué avec la théorie de la membrane, en admettant que dans le bourgeon nerveux la couche périphérique soit plus perméable aux ions positifs que dans le reste du tronc nerveux. Dans le bout central d'un nerf sectionné la surface de section se maintient négative jusqu'à l'élimination des produits de dégénérescence, lorsqu'elle devient positive.

* Scaffidi, "Sulle correnti di demarcazione dei nervi durante la degenerazione Walleriana e la rigenerazione," 'Ztschr. f. allg. Physiol.,' XI., 1910.

† G. Viale, "Le correnti di riposo nei nervi durante la degenerazione e la rigenerazione."

X. Le Rôle des Ferments et des Catalysateurs dans la Régénération Nerveuse.

Sans doute que la tension de surface et les phénomènes électriques jouent un rôle essentiel dans la progression des fibres de nouvelle formation, mais il ne faut pas confondre la croissance des fibres nerveuses avec le phénomène décrit par TRAUBE. Dans la croissance des fibres nerveuses il intervient un autre facteur qui joue un rôle décisif dans les phénomènes de la vie, c'est le ferment, ou plutôt les ferments, car ces agents sont bien nombreux. A ce propos je dois rappeler ici l'hypothèse de RAMON Y CAJAL sur les neurobiones, qui n'est d'ailleurs qu'une application heureuse de la théorie des unités physiologiques (ALTMANN, ZOJA, HELD) à la structure colloïdale du neurone. Il est vrai que ALTMANN et HELD admettent que ces unités, qu'ils appellent bioblastes, neurosomes, etc., sont des éléments microscopiques représentés par les granulations du noyau et du protoplasma, tandis que SPENCER, DARWIN, NAEGELI, DE VRIES les considéraient comme invisibles par les moyens dont dispose la technique actuelle. CAJAL donne le nom de neurobiones aux unités biologiques qui se trouvent dans le réticulum neurofibrillaire de la cellule nerveuse et de ses prolongements. Il s'agirait de particules ultramicroscopiques, probablement sphériques, unies entre elles par une substance hyaline; les particules s'associent entre elles en colonies linéaires, soit épaisses, soit fines et pâles. Depuis l'apparition du premier travail de CAJAL où il a formulé cette hypothèse, je l'ai adoptée de mon côté, car elle cadre très bien avec nos connaissances actuelles de chimie colloïdale. Ce sont les granulations amicroniques, invisibles à l'ultramicroscope, qui représentent les neurobiones. En effet, j'ai montré à plusieurs reprises que le cylindre-axe est optiquement vide, que les neurofibrilles sont constituées par des amicrons; il n'en est pas de même pour le cylindre-axe en voie de dégénérescence; il est devenu granuleux à la suite de la précipitation des granulations amicroniques du réseau neurofibrillaire. (Phénomène de TYNDALL.)

En appliquant l'hypothèse des neurobiones à la croissance des fibres nerveuses après la section d'un nerf, ce phénomène devient un peu plus accessible à notre intelligence. La croissance serait due en première ligne à la multiplication des neurobiones, en vertu de l'assimilation nutritive des neurobiones, gouvernée elle-même, par le métabolisme du corps du neurone, comme en témoignent les métamorphoses de l'extrémité supérieure du bout périphérique.

Il diminue progressivement à partir d'un certain moment donné de la vie fœtale. Le fer prend une partie active à la formation de la chromatine, et si l'accélération des oxydations est indispensable pour la fécondation de l'œuf, elle est aussi nécessaire pour la multiplication de n'importe quelle autre cellule. WARBURG a constaté que l'addition des sels de fer à la substance de l'œuf d'oursin augmente en proportion de 70 pour cent la consommation de l'oxygène, augmentation que le manganèse n'est pas en état

de produire. Pour cette raison WARBURG attribue au fer le rôle de catalysateur qui accélère les oxydations de l'œuf. Ce qui appuie encore cette manière de voir, c'est que la quantité de cyanure de potassium nécessaire pour arrêter ces oxydations est égale à la quantité requise pour se combiner avec le fer.

Ces constatations nous permettent d'établir une différence entre la cellule nerveuse embryonnaire et la cellule nerveuse au point de vue des échanges qui se passent dans le noyau. La quantité de fer si abondante dans les noyaux des cellules nerveuses embryonnaires pourrait remplacer par son action catalytique l'action des noyaux du syncytium de SCHWANN. Ceci concorderait avec les expériences de HARRISON sur l'ablation des crêtes ganglionnaires et avec les constatations plus récentes de TELLO sur l'absence des cellules satellites dans la première phase de développement des racines et des ramifications nerveuses.

Nous pouvons admettre actuellement que l'une des fonctions, peut-être la plus importante de l'ion fer, est d'activer les oxydations intranucléaires et de déterminer ensuite la mise en branle des phénomènes physico-chimiques qui caractérisent la kariokinèse. Le rôle catalysateur que joue le fer dans les oxydations est beaucoup plus considérable chez l'embryon que chez l'animal adulte.

Tous les phénomènes de la vie sont dirigés par certains agents spéciaux connus sous le nom de catalysateurs et de ferments. Parmi ceux-ci les ferments oxydants jouent un rôle essentiel dans les phénomènes de la fécondation, de la division cellulaire et de la croissance. Le problème des oxydases dans la régénération des nerfs n'a pas encore été posé, et cependant il s'impose à notre attention, car le processus de régénérescence nerveuse offre des rapports très étroits avec la division cellulaire et la croissance. Il se produit dans le syncytium de SCHWANN une multiplication considérable des noyaux et une augmentation très accusée du protoplasma, qui font leur apparition peu de temps après la section d'un nerf périphérique. Ces phénomènes qui existent dans les deux bouts, sont intimement liés à l'accélération des oxydations qui ont leur siège dans la fibre nerveuse.

Pour mieux comprendre l'importance de la question des oxydations des tissus, je demande la permission de faire une courte incursion dans le domaine des oxydases. Les mémorables expériences de JOHN MAYOW, 1674, et de LAVOISIER ont démontré le rôle de l'oxygène dans la respiration ; mais il était réservé à TRAUBE et à EHRLICH, à BERTRAND et à BACH et CHODAT, d'approfondir le mécanisme des oxydations dans notre organisme et principalement dans les cellules végétales et animales. TRAUBE comparait l'animal adulte à un catalysateur qui opère la combustion des aliments à une température inférieure, et cette propriété d'accélération des oxydations appartient à tous les êtres vivants—plantes ou animaux. TRAUBE faisait dépendre les oxydations de l'intervention de l'oxygène à l'état moléculaire. BACH pense que la molécule $O = O$ est décomposée, grâce à l'énergie libre des corps oxydés, en $O-O$ et c'est sous cette forme atomique qu'il devient actif. Mais cet auteur pense que les véritables oxydases sont constituées par un mélange d'oxygénases et de peroxydases.

Les oxygénases sont labiles et leur présence dans les tissus est difficile à mettre en évidence ; les peroxydases sont au contraire très résistantes.

La présence du fer dans les noyaux du syncytium des faisceaux de régénération tend à prouver qu'il se passe dans ces noyaux des phénomènes d'un ordre différent de ceux qui ont lieu dans le protoplasme du syncytium. Déjà RAULIN et MOLISCH avaient montré que le fer est nécessaire pour la croissance de l'*Aspergillus niger*. Plus récemment J. LOEB, et après lui WARBURG, ont établi à l'aide d'expériences très ingénieuses que l'accélération des oxydations constitue le phénomène essentiel de la fécondation, et que le fer joue un rôle actif dans cette accélération.

La présence du fer en grande quantité dans la chromatine des noyaux des cellules nerveuses de l'embryon d'une part, la réduction de ces deux substances dans les cellules nerveuses adultes d'autre part, pourraient expliquer, tout au moins en partie, les différences qui existent entre la croissance des fibres nerveuses chez l'embryon et chez l'animal qui a achevé la vie fœtale. Les racines de la moëlle, comme les nerfs et les ramifications nerveuses, sont dépourvues pendant la phase de développement d'éléments satellites qui puissent leur servir de tuteur (TELLO).

On a vu plus haut qu'il n'en est pas de même pour les fibres régénérées, qui circulent toujours ou presque toujours à l'intérieur du syncytium. Chez l'embryon la croissance et la nutrition des fibres nerveuses sont gouvernées en première ligne par le métabolisme de la cellule nerveuse, et dans ce métabolisme l'ion Fe joue un rôle essentiel. Or cet ion est lié à la présence de la chromatine nucléaire, si abondante dans la cellule nerveuse embryonnaire.

La fonction d'adsorption de l'oxygène, que remplissent les granules et les granulations des cellules nerveuses, est attachée à l'existence des ferments. Il n'est pas difficile de se convaincre de la réalite de ce fait, il suffit pour cela de comparer l'image ultramicroscopique d'une cellule vivante à celle donnée par la réaction des oxydases. En agissant ainsi on pourra voir que cette réaction est réalisée par les granulations colloïdales qui existent dans le protoplasma de toutes les cellules. On a soulevé plusieurs objections contre la nature de ces ferments, et DONY s'est appliqué à montrer qu'il s'agirait là de simples catalysateurs. Il croit qu'il faut considérer la diastase oxydante comme inexistante, et repousse la tendance actuelle d'interpréter toute oxydation au sein des cellules végétales par l'intervention d'enzymes du type laccase. Au concept classique de l'enzyme, l'auteur substitue l'idée de complexus catalytiques. D'ailleurs DONY n'a fait que reproduire les idées de son maître SOLVAY, qui dès l'année 1901 révoquait en doute l'existence des ferments organiques. Or nos études et nos recherches histologiques faites sur la régénération des nerfs, prouvent comme on le verra dans la suite, qu'il intervient dans la fonction si importante des oxydases deux facteurs ; l'un du type des ferments organiques, ayant le siège dans les granules du protoplasma, l'autre du type des ferments inorganiques, qui est le fer, jouant le rôle de catalysateur, de peroxydase.

Les recherches de WARBURG sur l'oxydation de l'œuf d'oursin, vérifiant l'hypothèse

de Loeb, que la consommation d'oxygène augmente après la fécondation, ont conduit A. Van Herwerden à faire des investigations sur la réaction d'indophénol dans les organes génitaux mûrs et pendant le développement de l'œuf chez l'oursin *Strongylocentrotus lividus.* L'auteur a constaté que l'oxydone se montre dans l'ovaire de Strongylocentrotus seulement après la maturation de l'œuf. Lorsqu'on étudie les œufs mis sous le microscope, on les voit remplis de granules bleus; les noyaux difficiles à découvrir restent incolores; ces granules sont préformés; les oocytes, au contraire, à grand noyau, qui n'ont pas encore formé leurs globules polaires, restent incolores. Dans les organes génitaux mâles de Strongylocentrotus lividus ce sont les spermatocytes et surtout les spermatozoaires qui portent l'oxydone pour la synthèse d'indophénol. J'ajoute que Mlle. Van Herwerden, d'accord en cela avec Battelli et Stern, fait une distinction entre les oxydases et les oxydones. Ces dernières sont vite altérées par l'alcool; elles ne supportent pas une température de 60°, ne se dissolvent pas dans l'eau, et sont bientôt détruites par la trypsine, qui n'influence nullement les oxydases.

Les considérations précédentes nous autorisent d'admettre que le syncytium des gaines de Schwann, qui bourgeonne après la section des nerfs périphériques, constitue sinon le milieu spécifique, en tout cas le milieu le plus favorable pour la croissance, l'orientation et l'évolution normale des fibres régénérées. Les travées du syncytium contiennent un système de tubes adaptés au calibre des fibres nerveuses, comme cela paraît résulter des recherches récentes de MM. Nageotte et Guyon. Depuis le commencement de la régénération, la teneur en eau de l'extrémité du bout central a augmenté, la viscosité du cylindre-axe a diminué; ses ramifications ont besoin d'un support adapté à cet effet qui puisse leur servir de tuteur. Elles pourraient trouver ailleurs un pareil support, mais l'attraction rapide du syncytium des deux bouts, central et périphérique, due à leur différence de potentiel, a prévenu la sortie des neurites. Du reste, ils trouvent dans le protoplasma du syncytium les ferments nécessaires qui leur assurent la croissance et l'organisation définitive, et particulièrement une oxydase, représentée par les oxydases, et une peroxydase contenue dans les noyaux, représentée par le fer colloïdal.

Sans doute le syncytium de Schwann n'est pas l'apanage exclusif de pareils catalysateurs, qui peuvent se trouver, en quantité moindre il est vrai, dans le tissu conjonctif, et en plus grande quantité dans la paroi des vaisseaux. On sait du reste que ces derniers constituent à l'état normal un endroit d'attraction des fibres et des fibrilles nerveuses, qui forment des plexus très riches autour des vaisseaux et des capillaires. Il suffit de consulter la fig. 24 pour avoir une idée assez exacte de la complexité que peuvent atteindre les plexus de nouvelle formation autour des petits vaisseaux.

Une hypothèse scientifique du neurotropisme doit embrasser les phénomènes de régénération, non-seulement dans les nerfs périphériques, mais aussi dans les centres nerveux; même plus, elle devrait expliquer la formation des fibres nerveuses pendant

l'ontogénie. Or, la plupart des auteurs qui se sont occupés de ces problèmes ont proclamé le dogme de la non-régénérescence des centres nerveux. Pour la régénération des cellules nerveuses, il y a un accord presque parfait : la cellule nerveuse ne se multiplie plus après la naissance. Il n'en est pas de même pour les fibres nerveuses ; leur régénération ne laisse plus de doute ; mais il manque dans les centres nerveux le syncytium pourvu de voies adaptées à la conduction des fibres régénérées et porteur d'oxydases et d'autres catalysateurs. Les cellules névrogliques ne contiennent ni de voies préformées ni d'oxydases.

Quant à nous, nous croyons que la présence d'oxydases dans les dentrites et la tension de surface des cellules des ganglions spinaux et des cellules des centres nerveux jouent un rôle essentiel dans la croissance et l'orientation des fibres en voie de développement. En effet, les oxydases du protoplasma et les variations de la tension de surface, ainsi que la différence de potentiel électrique associée à l'activité formative du protoplasma embryonnaire, nous expliquent la production des dendrites pourvues elles aussi d'oxydases. Il s'établit ainsi des rapports de contiguité entre les divers neurones superposés. Les connexions multipliées de ces neurones et le genre de leurs connexions résultent donc de l'intervention de nombreuses influences successives et échelonnées, aussi la nature de ces influences ne peut pas être exprimée seulement par le mot chimiotropisme ; il y a plus que cela, car la tension de surface et les phénomènes électriques jouent un rôle bien important dans la réalisation de ces connexions. On n'a pas encore apprécié à sa juste valeur le rôle de tension de surface dans la production de nouvelles expansions, et la différence qui existe à cet égard entre la façon dont se comportent les cellules unipolaires des ganglions spinaux et les cellules multipolaires des centres nerveux. Tandis que les premiers sont capables d'émettre de nouveaux prolongements, cette capacité est très réduite dans les cellules des centres nerveux. Le degré de développement des neurones centraux est beaucoup plus avancé ; ils sont fragiles ; nous n'avons pas encore réussi à les cultiver in vitro.

Dans un travail récent* A. KAPPERS fait intervenir la différence de potentiel électrique dans la croissance des neuroblastes et la formation des dendrites. Cette différence lui permet d'expliquer la direction de croissance de dendrites et de l'axone dans deux sens opposés.

Comme les oxydases sont destinées à remplir un rôle important dans tous les phénomènes de la vie, je m'en vais donner un court aperçu sur la technique utilisée pour mettre en évidence les granules chargés de fixer l'oxygène à l'état actif.

La condition essentielle pour la réussite de la réaction des oxydases est l'emploi de réactifs chimiquement purs ; car la plupart des échantillons, soit de naphthe $1-\alpha$, soit de diméthyl-paraphénylène-diamine que l'on trouve dans le commerce, sont inutilisables. M. G. BARGER, un chimiste très distingué, de l'Institut Lister à Londres, a

* C. U. ARIENS KAPPERS, "Further Contributions on Neurobiotaxis," 'Journal of Comparative Neurology,' April 15, 1917.

bien voulu préparer à mon intention les réactifs nécessaires à la mise en évidence de la réaction des oxydases, ce dont je le remercie infiniment.

Il faut toujours faire la réaction sur du matériel frais, étant donné que l'autolyse post-mortem s'oppose à la coloration des oxydases ; aussi, pour l'étude de ces ferments, les organes de l'animal sacrifié à l'instant se prêtent beaucoup mieux. Néanmoins, la conservation des pièces humaines dans la glacière permet la coloration des oxydases, même au bout de quatre jours (Düring). On débitera les fragments de tissu nerveux en coupes de 15-20 μ, à l'aide d'un microtome à congélation par l'acide carbonique. Les pièces seront plongées dans un mélange en parties égales de réactifs que l'on vient de préparer vingt-quatre heures auparavant. Au bout de quelques minutes (5 à 15 minutes) la substance grise se colore en bleu violet, son contour s'accuse de plus en plus et tranche sur le fond resté incolore de la substance blanche. Les pièces montées dans la glycérine, ou mieux dans la glycérine-gélatine, ou dans le sirop de sucre, ne sont pas permanentes, elles se décolorent assez rapidement. On peut cependant obtenir des préparations permanentes si l'on fixe la couleur, en traitant les coupes après la production de la réaction par la solution de Lugol diluée de moitié (V. Gierke). Je possède de pareilles préparations qui datent depuis plus de 10 mois et les granules sont toujours colorés, mais il y a une légère diffusion de la couleur dans le cytoplasma et à l'intérieur du noyau.

Ce qui frappe notre attention lorsqu'on examine une préparation fraîche traitée par le mélange de naphtol α et diméthyl-paraphénylène-diamine, c'est la présence d'un semis de granulations bleues dans le cytoplasma de *toutes* les cellules nerveuses. La forme et le volume de ces granulations varient avec l'espèce cellulaire. Même dans le cytoplasma des cellules des ganglions spinaux il y a plusieurs sortes de granulations ; les granulations font toujours défaut dans le noyau. Un fait digne de remarque c'est la présence des granulations teintées en bleu dans les dendrites, ce qui permet de suivre le trajet de ces prolongements et leurs ramifications ; elles font défaut dans l'axone. La substance blanche du cerveau, du cervelet, de la moëlle et de tous les centres nerveux ne présente pas la réaction des oxydases. Les nerfs périphériques se comportent de la même manière, ils ne réagissent pas. De par la distribution des oxydases dans le système nerveux on arrive à cette hypothèse :—Dans la production des phénomènes réflexes, de n'importe quel ordre, il intervient des phénomènes physicochimiques, parmi lesquels l'oxydation joue un rôle important ; dans la conduction à travers la fibre nerveuse, le phénomène essentiel est représenté par l'émigration des ions, spécialement du K, comme les études de Macdonald et Macallum l'ont prouvé. Au niveau des synapses (Sherrington) comme au niveau des plaques motrices, qui contiennent des oxydases, il y a également des phénomènes d'oxydation et dégagement d'énergie. Les recherches de Vernon ont montré que la quantité d'oxydases et le degré de fonctionnement ont une marche parallèle ; à son tour Katsunuma a vu que l'utérus et le ganglion utérin pendant la gravidité contiennent beaucoup plus d'oxydases qu'à l'état normal.

Pour finir avec ce court exposé, je dois ajouter que les oxydases du tissu nerveux sont très fragiles. Les réactifs fixateurs employés couramment dans l'histologie du système nerveux suppriment la faculté des granules d'opérer la synthèse du bleu de naphtol. Des fragments de moëlle gardés dans le formol pendant une heure n'offrent plus la réaction des oxydases. Si les fragments sont conservés pendant quelques minutes dans une solution isotonique de cyanure de potassium il n'est plus possible d'obtenir la coloration caractéristique ; elle se produit lorsque les fragments ont été traités par une solution isotonique de chloral. Le protoxyde d'azote paraît diminuer son intensité. Les oxydases du système nerveux appartiennent à une classe spéciale d'oxydases vraies, les phénolases. C'est EHRLICH qui a constaté pour la première fois qu'un mélange constitué par naphtol α et diméthyl-paraphénylène-diamine s'oxyde en présence de l'air, donnant naissance au bleu d'indophénol. L'oxydation est accélérée lorsqu'on met en présence certains tissus.

WINKLER et SCHULTZE ont appliqué cette méthode à l'étude des tissus. Ce dernier auteur a constaté que la réaction des oxydases appartient en propre aux éléments de la série myéloïde et peut permettre dans certains états pathologiques d'apprécier une diminution de la faculté oxydante des leucocytes. FIESSINGER et ROUDOWSKA ont confirmé cette donnée d'histologie pathologique.

GRÄFF, KATSUNUMA, DÜRING et nous-même avons appliqué la réaction des oxydases à l'étude des cellules nerveuses. Nous ne connaissons pas exactement la forme sous laquelle l'oxygène est utilisé dans les échanges respiratoires des cellules. HERMANN et après lui PFLÜGER ont imaginé l'hypothèse de l'oxygène intra-moléculaire, et VERWORN a repris la même hypothèse en lui ajoutant quelques modifications (" Théorie du biogène "). Mais les expériences très précises de W. M. FLETCHER et F. G. HOPKINS ont montré que toutes ces hypothèses ne sont pas soutenables. Je renvoie le lecteur aux travaux intéressants de ces auteurs.*

Arrivé à la fin de ce travail je me fais un devoir agréable d'exprimer mes sentiments de gratitude au Comité des Recherches Médicales pour le concours matériel qu'il m'a si généreusement accordé ; à M. le Lieut.-Col. F. W. MOTT pour la bienveillance et la sollicitude qu'il m'a témoignées pendant le temps que j'ai eu l'honneur de travailler dans son laboratoire. Que MM. les professeurs A. D. WALLER, de Londres, et J. LANGLEY et F. G. HOPKINS, de Cambridge, trouvent ici l'expression de mes sentiments de reconnaissance pour les renseignements qu'ils ont bien voulu me donner.

* W. M. FLETCHER and Prof. F. G. HOPKINS, "The Respiratory Process in Muscle and the Nature of Muscular Motion," 'Proceedings of the Royal Society,' B, vol. 89, 1917.

DÉSCRIPTION DES FIGURES.

Fig. 1 (Plate 11).—Figure schématique destinée à montrer les diverses zones du névrome et ses connexions avec le tendon neurotisé.

l.b. = première zone constituée par des faisceaux à direction longitudinale C'est à ce niveau que nous observons les premiers phénomènes de régénération nerveuse.

t.b. = faisceaux nerveux ayant changé de direction avant de traverser le pôle supérieur du névrome.

f.r. = faisceaux radiés ou en éventail, séparés par des groupes de fascicules coupés en travers.

pl. = zône plexiforme.

b. = fascicules nerveux qui se divisent avant de pénétrer dans le tendon.

tn.b. = fascicules nerveux qui neurotisent le tendon suivant une direction parallèle à l'axe de celui-ci.

Fig. 2 (Plate 12).—Pénétration des faisceaux de régénération dans le névrome; les uns (*l.b.*) ont une facile traversée; ils gardent leur direction longitudinale; les autres (*t.b.*) changent de direction, ou bien sont dispersés (*f.d.*), souvent ces faisceaux s'anastomosent.

Fig. 3 (Plate 13).—Passage des fascicules de la zone fasciculée à la zone plexiforme (*pl.*). Cette dernière résulte de la division et de l'anastomose des fascicules de la première.

b. = anastomoses.

en. = spirales.

n.b. = fascicules de la zone fasciculée.

Fig. 4 (Plate 14).—Zone trabéculaire constituée par des faisceaux épais, qui se divisent (*f.d.*) et s'anastomosent. L'anastomose a lieu soit à l'aide d'un fascicule (*a*, *a'*) soit par l'intermédiaire d'un filament nerveux.

Fig. 5 (Plate 15).—Coupe superficielle d'un névrome âgé de deux ans. Les fascicules nerveux, constitués par des fibrilles enchevêtrées, se divisent (b^1, b^2, b^3). Les fibrilles détachées de fascicules finissent après un cours rectiligne ou arciforme par un petit bouton (*e.f.*). Examiner à ce point de vue le centre de la préparation, où l'on voit beaucoup de pareils boutons. Le tissu fibreux où poussent ces fibrilles ne permet pas une progression rapide.

Fig. 6 (Plate 16).—Neurotisation et vascularisation du coagulum. D'un faisceau nerveux (*n.b.*) se détachent des fascicules et des fibres qui suivent les ramifications capillaires des petits vaisseaux qui ont pénétré dans le centre de ce coagulum; les fibres finissent par un bouton ou par une petite boule (*b.*). Remarquer la concordance de trajet entre les petits vaisseaux et les fascicules nerveux.

Fig. 7 (Plate 17).—Faisceaux nerveux (*g.l.*) à gaines lamelleuses très développées dans un foyer d'inflammation; (*f.b.*) fibre nerveuse qui pénétrant dans le foyer émet du côté gauche deux petits boutons et du côté droit une petite massue, et puis finit dans le foyer par une boule. Au milieu du foyer, il y a une autre fibre, qui en arrivant tout près d'une vésicule se bifurque et l'une des branches contourne le vaisseau; cette branche est en partie moniliforme. Tout à fait en bas, on voit une autre fibre qui termine par une boule.

Fig. 8 (Plate 18).—Fibre spirale autour des fibres axiales fines; les extrémités de la fibre finissent par de petites boules (*f.b.*). Névrome âgé de trois ans et deux mois.

Fig. 9 (Plate 19).—Névrome du radial, âgé de huit mois. Dans le milieu de la pièce, il y a plusieurs appareils spiralés (*sp.*, *sp'.*), dans le fascicule (*sp.b.*) on voit deux boutons terminaux. Dans le faisceau (*en.*) les fibres s'entrecroisent, disposition qui dépend probablement du changement dans la direction des travées du syncytium.

Fig. 10 (Plate 20).—Coupe longitudinale de la région fasciculée. Les faisceaux de régénération en partie anastomosés contiennent deux espèces de fibres; fibres très fines et fibres épaisses fortement imprégnées. Dans le faisceau (*s.s.*) arrivent deux fibres du faisceau voisin, dont l'une (*a.*) décrit quelques tours de spires autour de fibres fines et l'autre (*a'.*), après avoir pénétré dans le faisceau (*s.*), suit une marche descendante.

Fig. 11 (Plate 21).—Fibre normale, montrant l'aspect du réseau de kératine par le procédé de CONE; les autres fibres (A, B, C, D, E, F, G, H) de nouvelle formation contiennent un réseau, à travées plus fines et à mailles plus irrégulières. Les fibres marquées de la lettre H contiennent un réseau très apparent; tandis que dans la fibre G, ce même réseau fait défaut. Les segments de cette dernière fibre, très courts, sont pourvus d'une gaine très mince de myéline finement granulaire.

Fig. 12 (Plate 22).—Trois fascicules de la zone des faisceaux divergents (section transversale) montrant la disposition aréolaire des travées du syncytium. Les fibres myélinisées se distinguent par leur volume, leur couleur, et leur forme (*mgr.*, *mgr'.*). Un certain nombre de tubes ne sont pas neurotisés, il se peut toutefois que les fibres qui les traversent ne soient pas colorées (fuchsine). Les fascicules de régénération sont entourés d'une gaine lamelleuse pourvue de fibroblastes (*f.*, *f.'*, *f.''*).

Fig. 13 (Plate 22).—Topographie des granulations de glycogène dans les cellules conjonctives (*glc.*) étoilées et fusiformes situées dans le tissu interstitiel et à la surface d'un fascicule de régénération.

Fig. 14 (Plate 23).—Nodule inflammatoire ayant envahi un faisceau de régénération dont on voit les noyaux. Au voisinage du foyer, il y a plusieurs cellules plasmatiques chargées de granulations de glycogène (*ps*, *p's'*). Coloration de BERT.

Fig. 15 (Plate 24).—Névrome du cubital adhérent à la peau.

f. = tissu graisseux.
ar. = petite artériole thrombosée.
n.b. = faisceaux nerveux du bout central.
n.b'. = fascicules nerveux à trajet arciforme situés à la périphérie de la capsule qui entoure la masse de fibres étrangères (*v.f.*).
pl. = fascicules nerveux constituant un plexus dans le bout central du nerf.
p.p. = papilles du derme.
t.b. = fascicules à direction transversale situés à la limite du bout central et du névrome.
v.f. = paquets de fibres étrangères entourés d'une capsule.

Fig. 16 (Plate 25).—Thrombus hyalin à l'intérieur d'un capillaire à endothélium tuméfié.

c. = capillaire.
n.b. = faisceau de régénération.
th. = thrombus hyalin.

Fig. 17 (Plate 26).—Paquet de fibres végétales (*v.f.*), enveloppé dans une capsule, à l'intérieur de laquelle on voit de nombreuses lymphocytes et quelques cellules géantes. En outre il y a des fibres végétales isolées (*v.f.*, *v.f.'*); elles sont phagocytées par des cellules géantes.

n.b. = petit faisceau nerveux, englobé dans un foyer d'inflammation (*in.*).

Fig. 17A (Plate 27).—Prolifération du tissu de la face interne de la gaine lamelleuse et augmentation des trabécules de l'endonème, qui divisent le gros faisceau en un grand nombre de fascicules secondaires. Apparition d'un assez grand nombre de fascicules de régénération à l'intérieur de la gaine lamelleuse (*n.f.*, *n.f.'*).

Fig. 18 (Plate 28).—Foyer inflammatoire constitué par des cellules géantes (*g.c.*) contenant à leur intérieur des fibres végétales, par des éosinophiles (*eoc.*), des lymphocytes et fibroblastes. Le foyer a été trouvé dans le nerf médian d'un blessé par un fragment de schrapnel.

Fig. 19 (Plate 29).—A. Faisceau nerveux du bout central, contenant quatre fascicules de régénération pourvus de noyaux (*n.*), fortement colorés par la coloration de Perls.

B. Faisceau de régénération du névrome, à noyaux teintés en vert par la coloration de Perls.

m. = myéline, teintée en vert clair dans les préparations traitées par la méthode de Perls.
n.' = noyaux du syncytium ; réaction positive avec la méthode de Perls.
n.r. = travées du réseau de neurokératine ; dans ses mailles il y a de la myéline colorée en vert pâle ; le réseau se colore d'une façon plus intensive.

Fig. 20 (Plate 30).—Topographie des granulations à l'intérieur du syncytium présentant la réaction des oxydases. Les noyaux ne contiennent pas même de trace d'oxydases.

n. = noyaux.
ox.gr. = oxydases.
al. = aspect aréolaire du protoplasma.

Fig. 21 (Plate 31).—Aspect fusiforme d'un faisceau nerveux (*n.b.*) présentant dans sa région centrale des phénomènes de réaction inflammatoire (*r.*).

Fig. 22 (Plate 32).—Nodule inflammatoire situé entre les faisceaux de régénération (*n.b.*) ; quelques fibres nerveuses arrivent (*n.f.*) jusqu'à la périphérie du foyer ; au dessous de ce dernier il y a deux fibres qui finissent par un bouton à direction rétrograde (*b.b'.*).

Fig. 23 (Plate 33).—Détails de neurotisation du tendon.

Pl.a. = plexus anastomotique faisant son apparition au moment où les fascicules de régénération se préparent pour pénétrer dans le tendon.
b. = fascicule nerveux situé dans le tendon ; il se bifurque et ses branches s'anastomosent.

Fig. 24 (Plate 34).—Neurotisation de deux capillaires. Les fibres de neurotisation (f^1, f^2) arrivées à la surface des vaisseaux se ramifient et forment un plexus bien compliqué. Les ramilles finissent par un petit bouton (*b.*), ou bien par un anneau (*r.*).

Fig. 25 (Plate 35).—Neurotisation de la couche externe d'une artériole oblitérée par un thrombus organisé ; la direction des fascicules nerveux est longitudinale à la surface de cette couche, et transversale ou oblique dans les parties plus profondes. La couche musculaire ne contient pas de fibres nerveuses.

l.b. = fascicules nerveux à direction longitudinale.
n.f. = fibres nerveuses circulant à la surface de la couche musculaire.
f.v.v. = petits fascicules neurotisant la paroi des vasa-vasorum.
t.b. = faisceaux coupés transversalement.

Fig. 26 (Plate 36).—Section transversale de l'humérus pratiquée au niveau du tiers inférieur de cet os, qui présente des lésions d'ostéo-myélite.

g.c. = cellule géante, possédant un nombre extraordinaire de noyaux ; elle est entourée d'un système de fibrilles concentriques (*t.f.*) en (*n.t.*) foyer d'inflammation.

Fig. 27 (Plate 37).—Disposition très spéciale d'un faisceau divergent, dont la plupart des fascicules sont coupés obliquement (*f.e.*) ; quelques-uns se continuent avec lesf aisceaux correspondants de la zone trabéculaire ; d'autres enfin se divisent et forment une partie de la zone plexiforme. Les faisceaux de la zone trabéculaire sont épais, très denses et apparaissent comme enchevêtrés.

Fig. 28 (Plate 38.)—Dans le centre de la coupe il y a un faisceau de régénération (*n.i.*) infiltré d'un grand nombre de lymphocytes, qui dissocient les éléments du syncytium ; probablement les fibres nerveuses sont altérées, mais la méthode de coloration employée (hématoxyline, VAN GIESON) ne permet pas de voir ces fibres.

l.i. = lymphocytes.
v.p. = capillaire rempli de polynucléaires.

Fig. 29 (Plate 39).—Faisceau de régénération, dans lequel on voit un grand nombre de lymphocytes (*l.*) qui dissocient les travées du syncytium.

n. = noyau de SCHWANN.
f. = noyaux des fibroblastes.

Fig. 30 (Plate 40).—Plexus de nouvelle formation, à la surface des fibres musculaires. Les fibres qui prennent part à sa constitution sont très fines et finissent fréquemment par de petits boutons (*b.t.*).

Fig. 31 (Plate 41).—Deux fascicules nerveux (*f*, *f'*) après avoir formé des enroulements dans le tissu interstitiel vont décrire des circonférences autour des fibres musculaires (*f''*, *f'''*). Quelques fibres finissent par des boutons dans le tissu interstitiel (*cb.*, *cb'.*) ; d'autres vont neurotiser les fibres musculaires pour se terminer soit par un peloton (*p.*) soit par un bouton ponctiforme (*b.*).

Fig. 32 (Plate 42).—Terminaisons nerveuses dans quatre fibres musculaires.

A. Collatérale (*c.*) se détachant à angle droit de la fibre (*f.*), elle suit le même trajet que la fibre musculaire. Puis, elle se bifurque et forme un peloton très simple à la surface de cette fibre. Avant de se diviser elle émet à son tour une collatérale qui va se terminer dans le tissu interstitiel.

c.r. = collatérale radicale.

B. Fibre musculaire pourvue de deux plaques motrices simplifiées (*r.p.*, *r.p'.*) ; l'arborisation des fibres collatérales a lieu entre les noyaux de la fibre ; ces plaques sont donc situées sous le sarcolemme.

C. À la surface de cette fibre il y a deux arborisations, avec de petits boutons réticulés, on n'y voit pas de noyaux d'arborisation.

D. La fibre nerveuse (*f.p.*) finit à la surface d'une fibre musculaire sans striation par un peloton compliqué, d'où se dégagent quelques fibrilles qui se terminent par un petit bouton.

E. Fibre incluse dans une gaine finissant dans le tissu interstitiel par une arborisation.

Fig. 33 (Plate 43).—A. D'un petit faisceau nerveux il sort deux fibres fines, à destination différente, l'une d'elles (*f.'*), après avoir décrit une ligne fortement convexe, donne une collatérale qui termine par un petit bouton. La fibre même finit par une boule fertile, d'où se détache une fibrille se terminant par trois ramilles pourvues à leur extrémité d'un bouton ponctiforme. L'autre fibre (*f.''*) traverse la fibre musculaire, arrive dans le tissu interstitiel, où elle donne deux ramifications transversales, se terminant chacune par un petit bouton.

B. Deux fibres (*f.c.*, *f.c.'*) traversant le tissu interstitiel, dans leurs parcours elles donnent des collatérales courtes se terminant par un petit bouton.

Fig. 34 (Plate 44).—Fibre musculaire coupée longitudinalement. À sa surface on voit un fascicule neurotisé (*t.n.*) qui traverse la fibre, au dessous de ce fascicule il y a une fibre (*f.*), incluse dans une gaine de protoplasma, qui finit par un peloton à anastomose; de ce peloton (*a.n.*) se détache une fibre ultraterminale (*f.t.*).

Fig. 35 (Plate 45).—Fascicule de régénération (*f.n.*) offrant en haut une division, en bas une anastomose (*a.*); en bas et à droite du fascicule on remarque un cône neurotisé du syncytium, qui se dirige vers ce fascicule en vue d'anastomose.

Fig. 36 (Plate 46).—Travées névrogliques anastomosées en forme de chiasma; elles ne contiennent pas de neurites; le protoplasma du syncytium offre un aspect fibrillaire.





Fig. 1

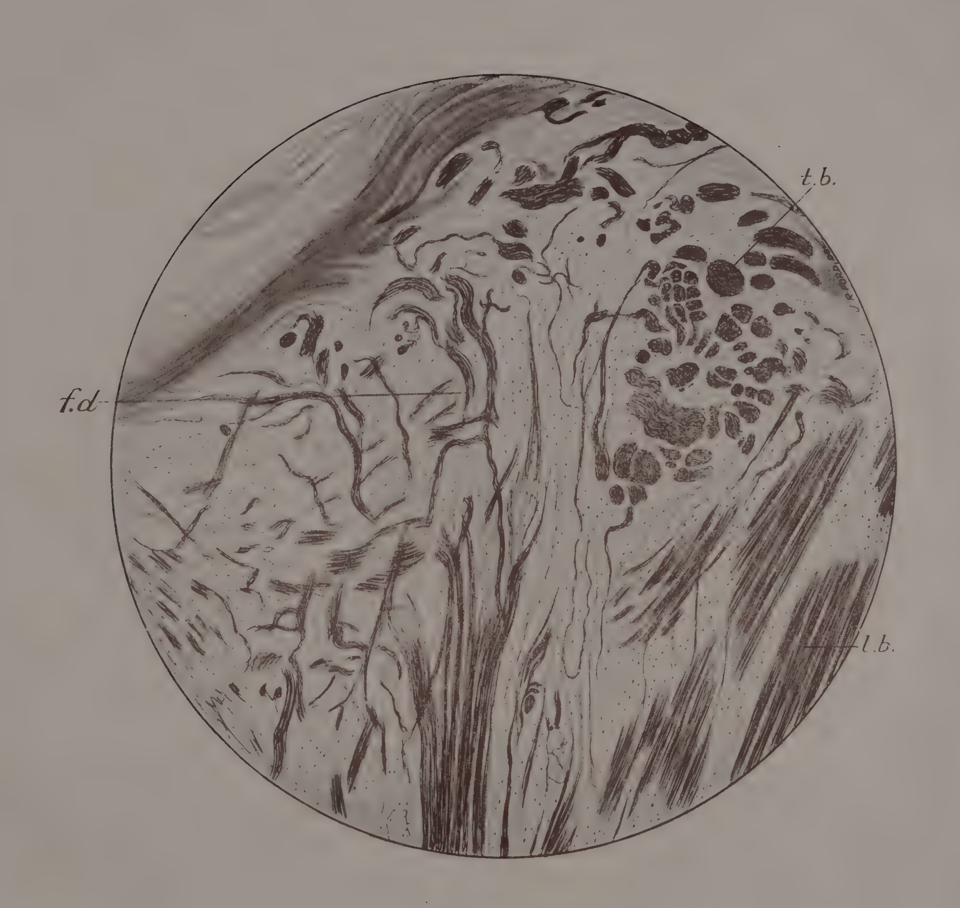


Fig. 2

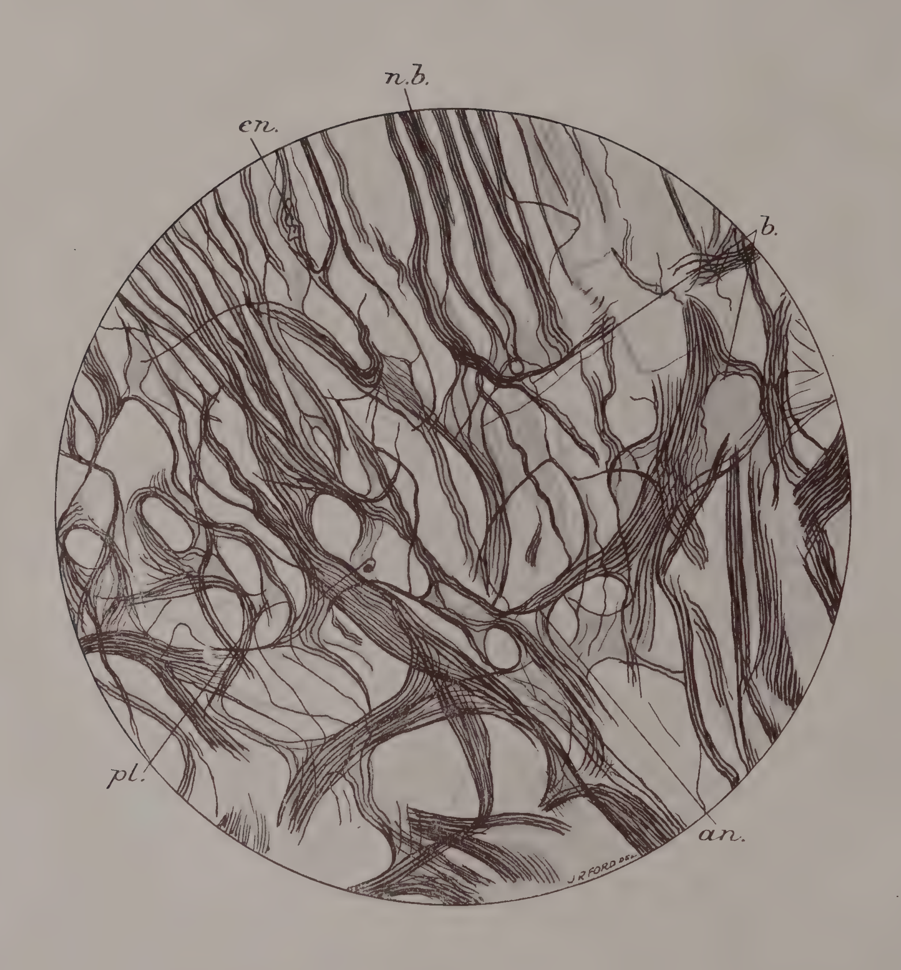


Fig. 3



Fig. 4

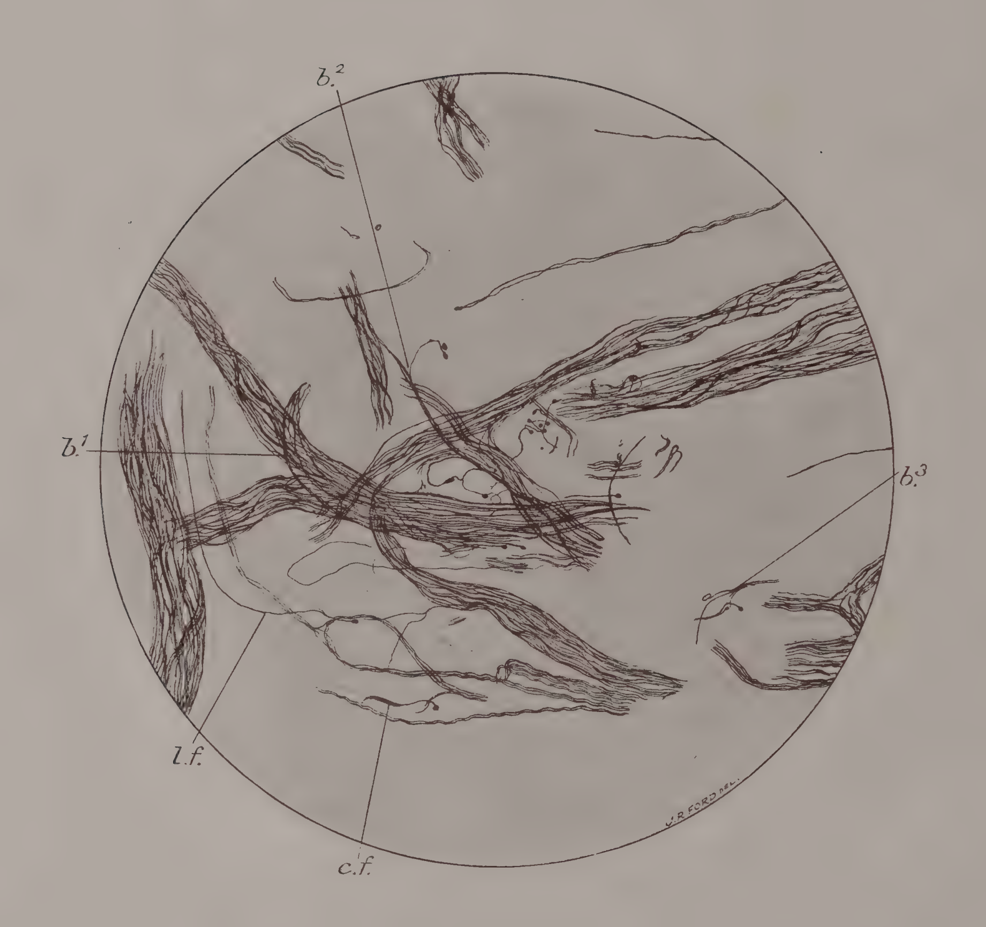


Fig. 5

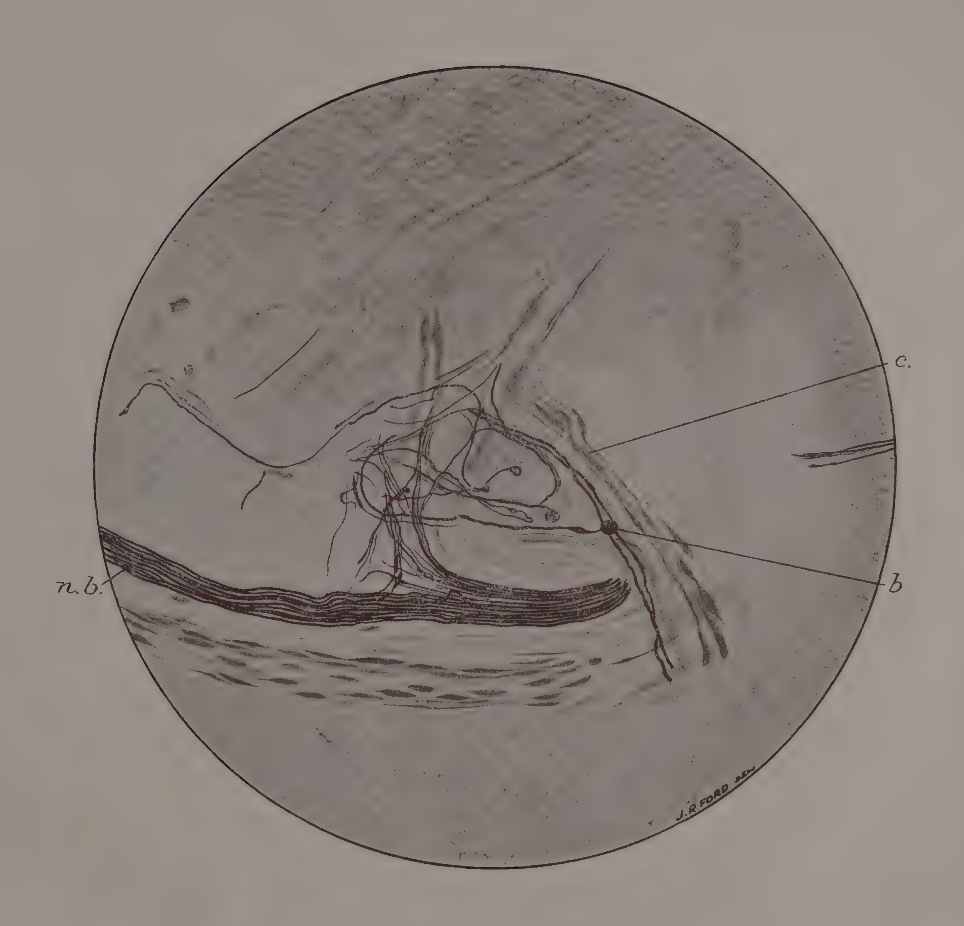


Fig. 6

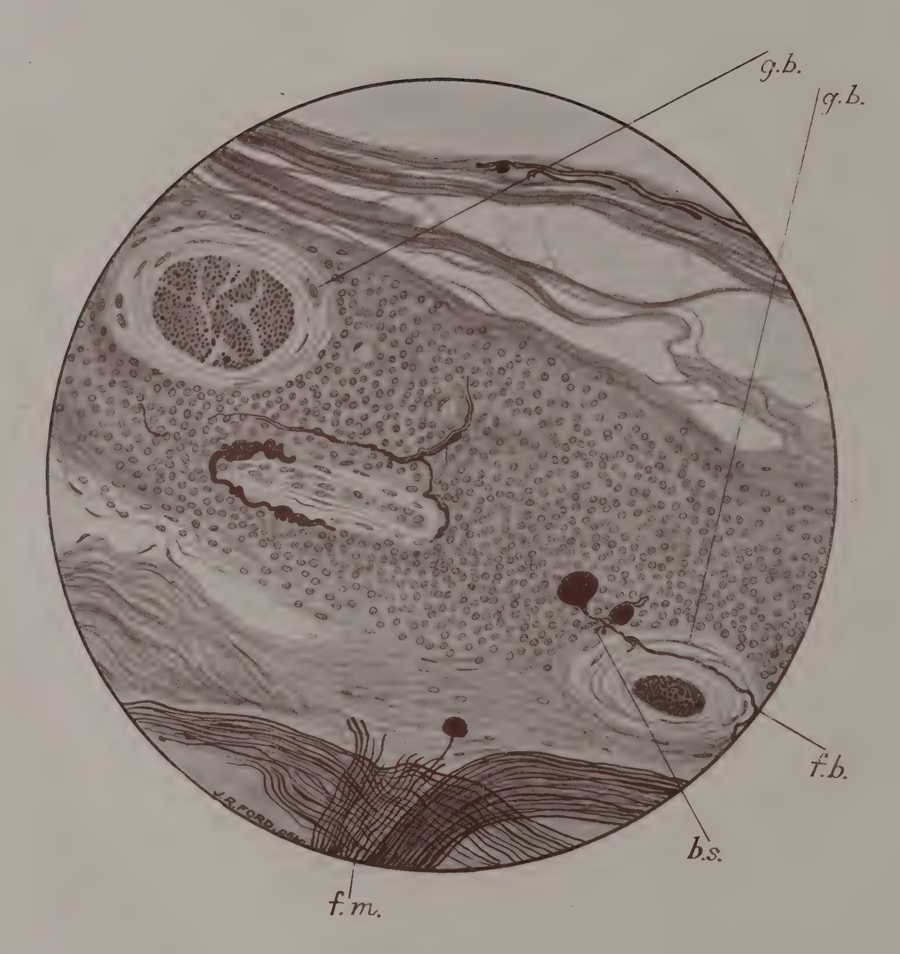


Fig. 7



Fig. 8

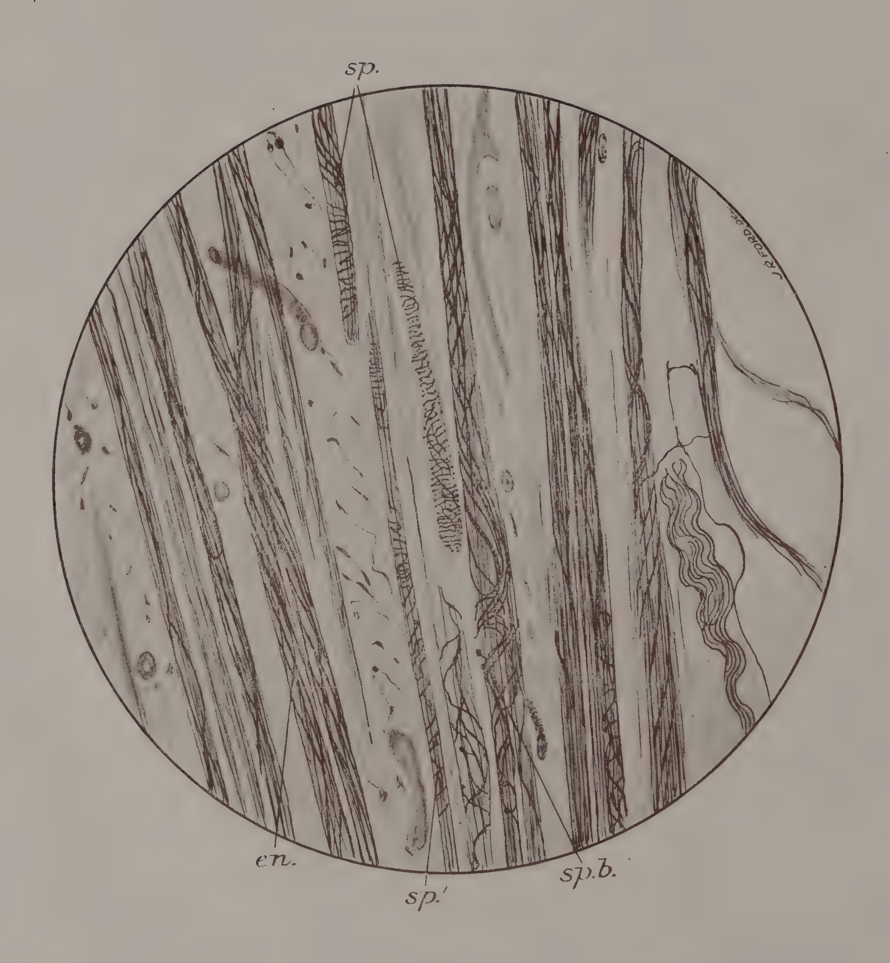


Fig. 9

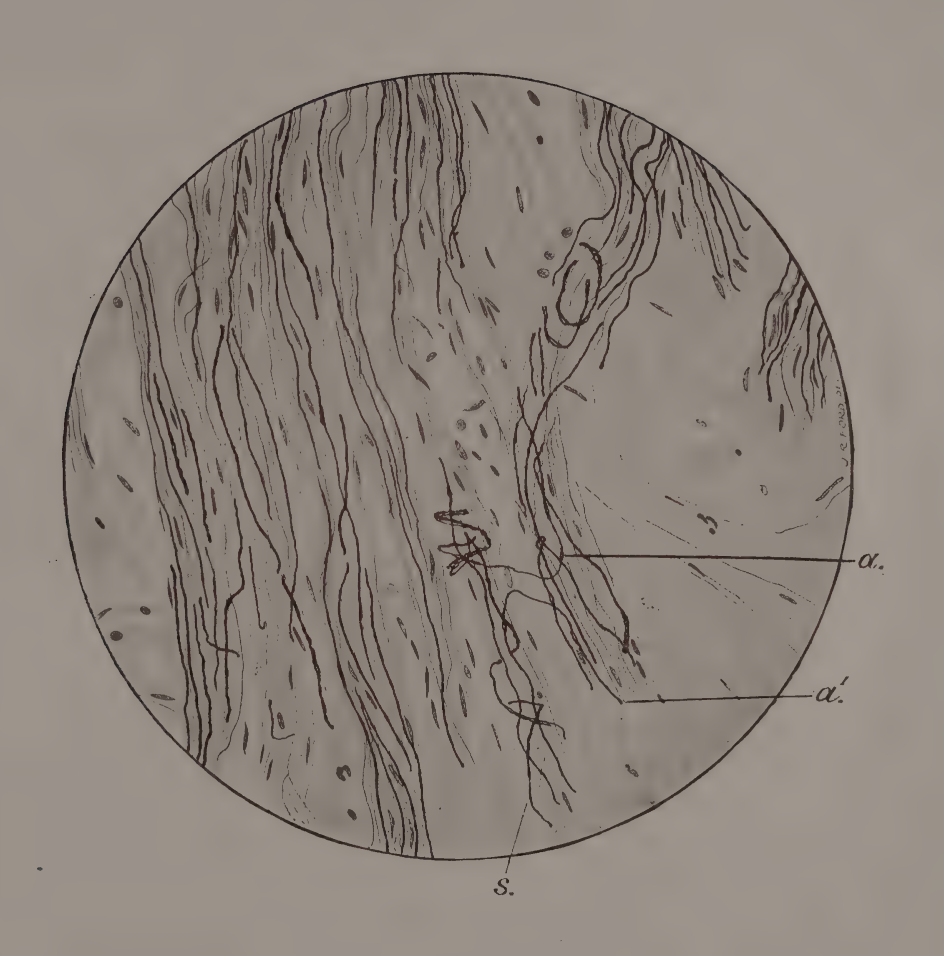


Fig. 10



Fig. 11



Fig. 12

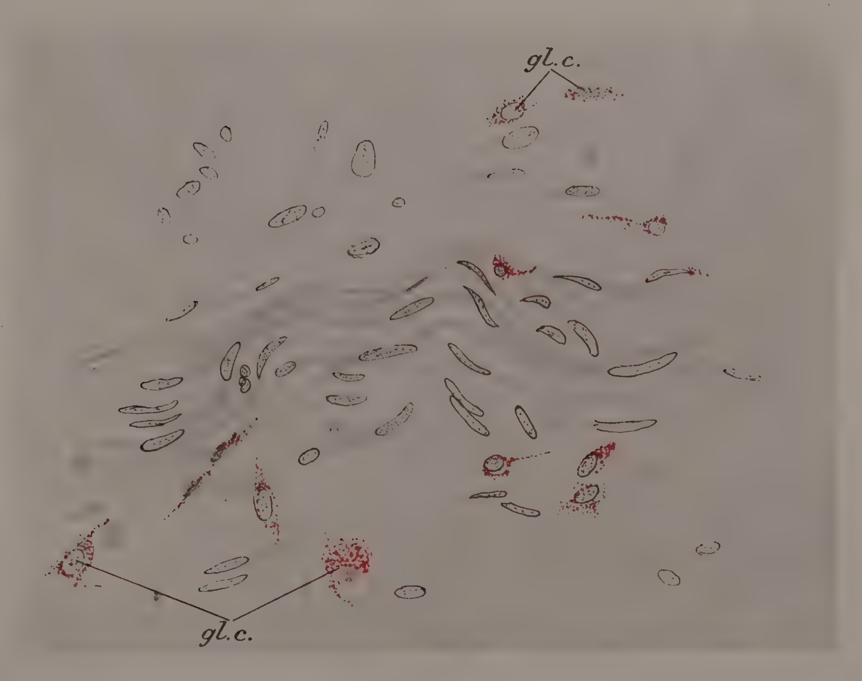


Fig. 13

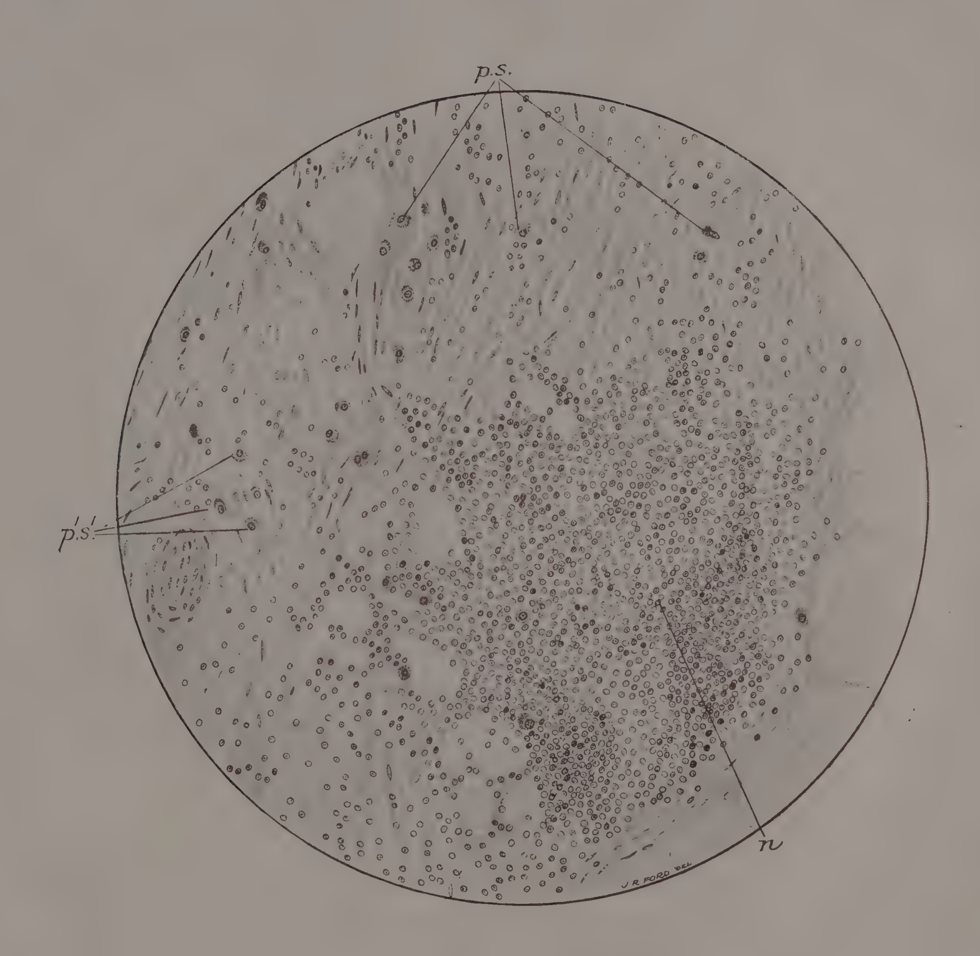


Fig. 14

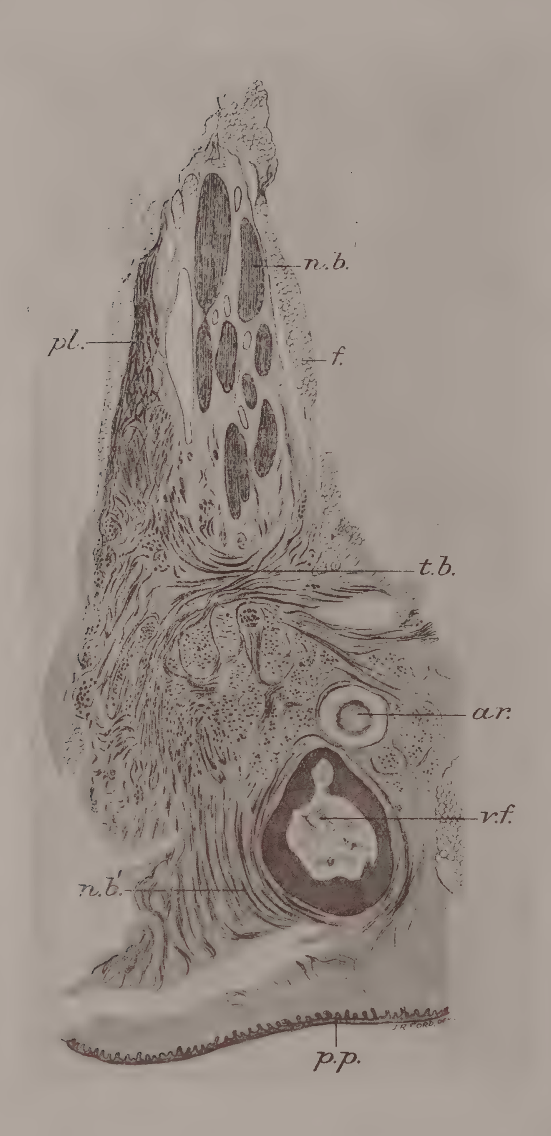


Fig. 15



Fig. 16

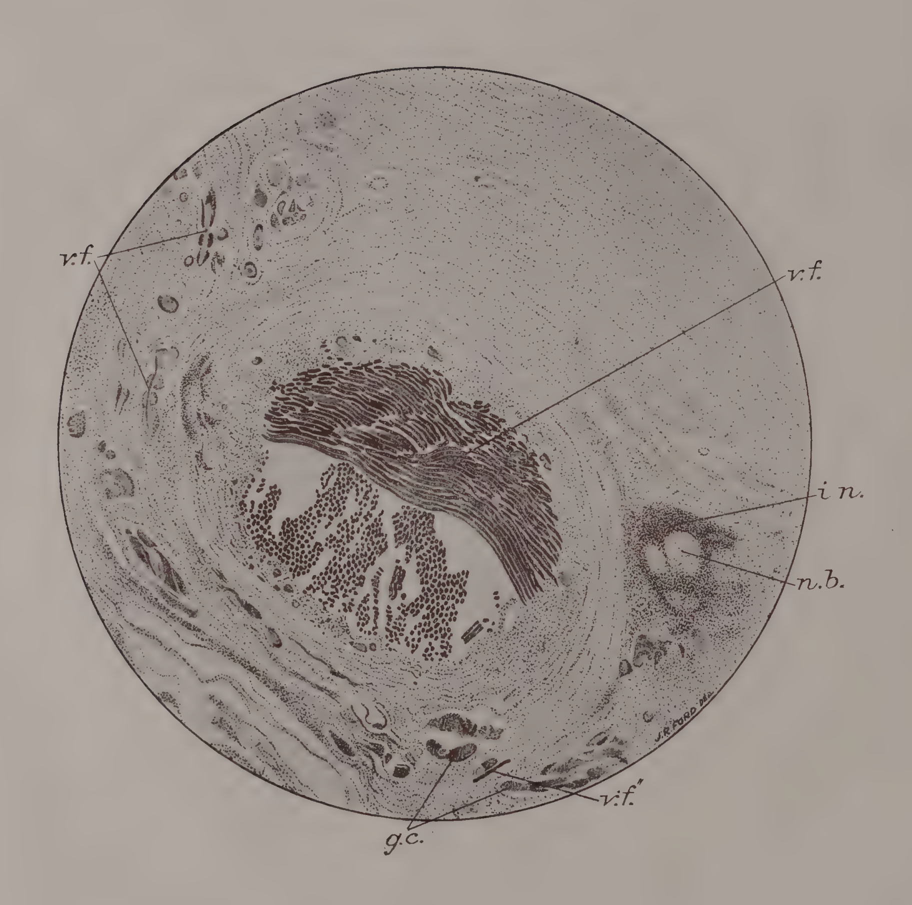


Fig. 17



Fig. 17A

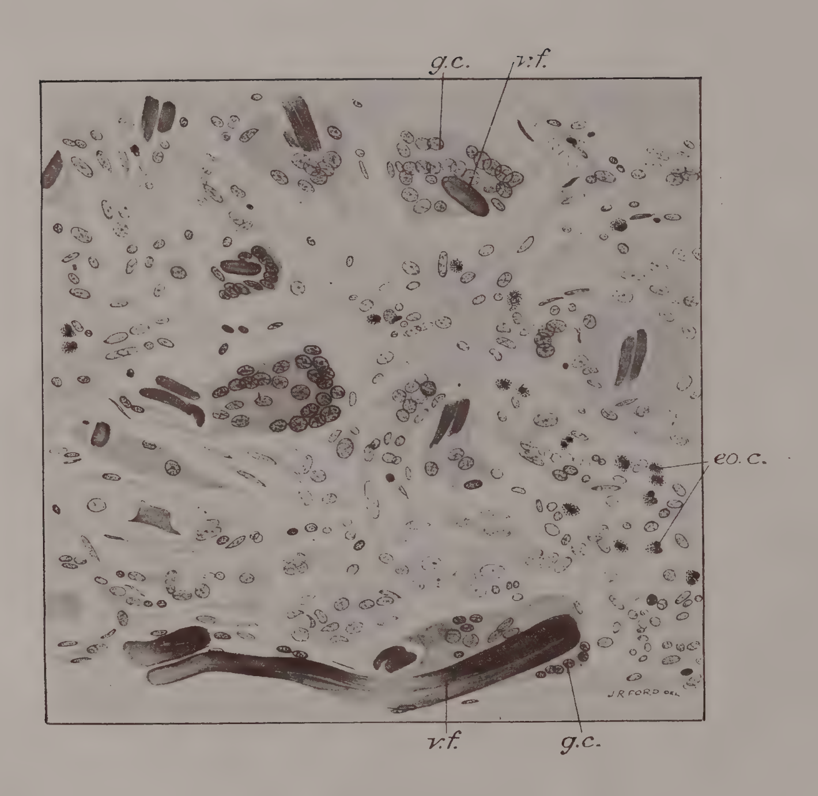


Fig. 18

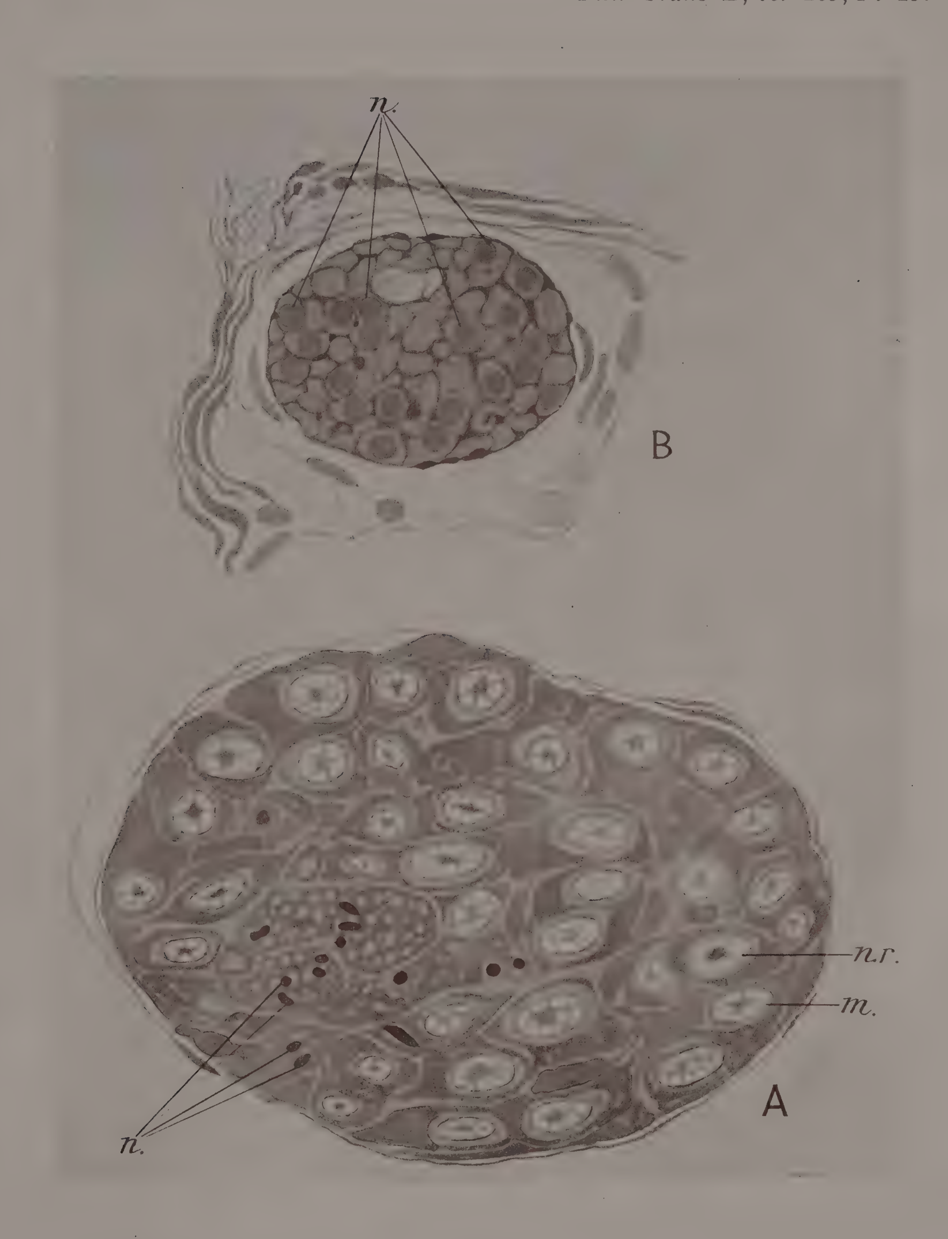


Fig. 19

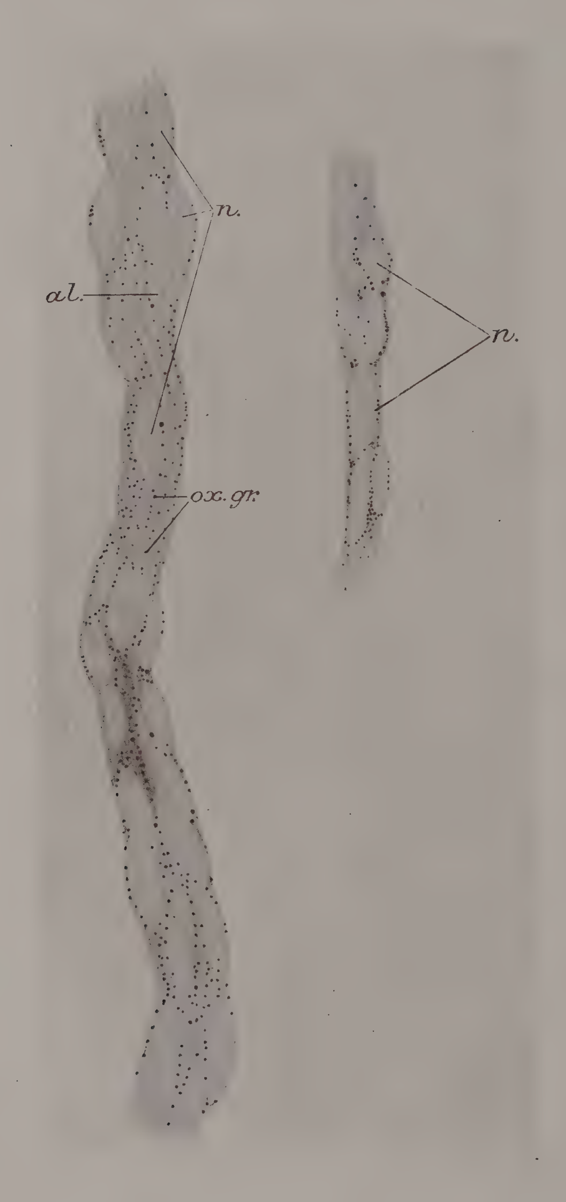


Fig. 20

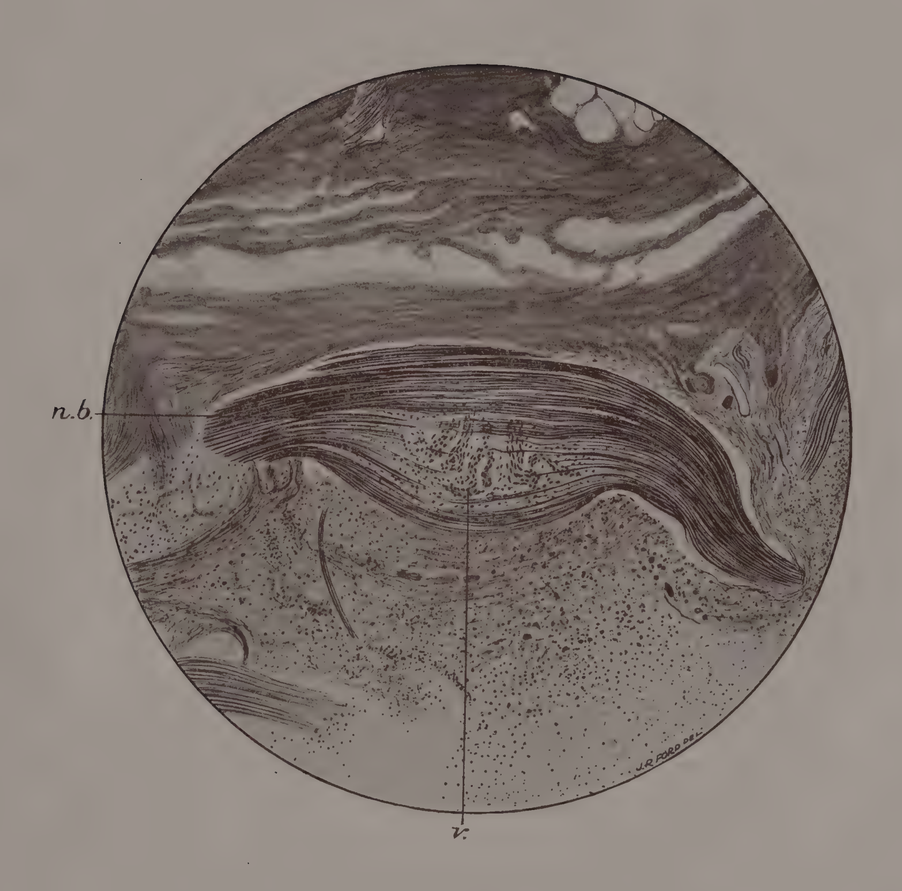


Fig. 21

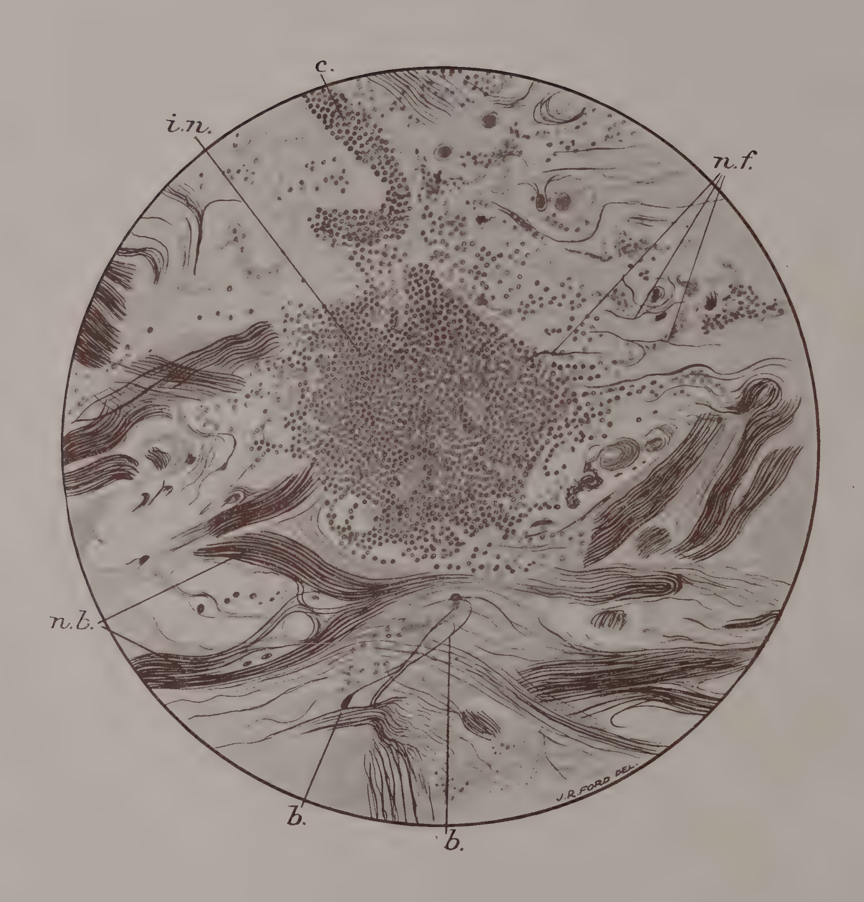


Fig. 22

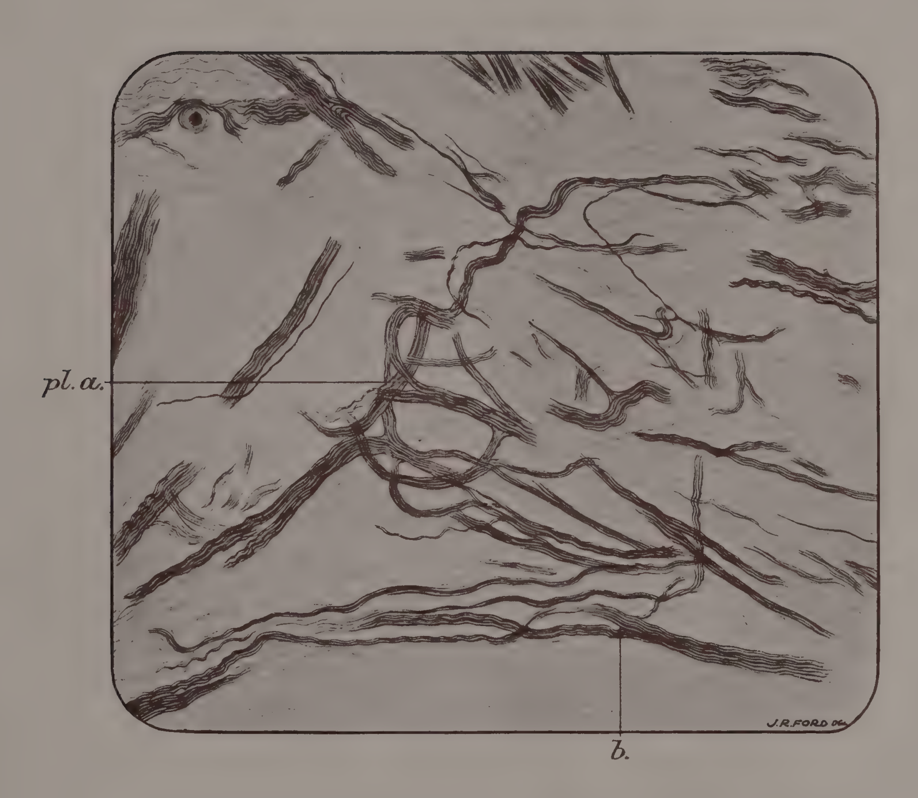


Fig. 23

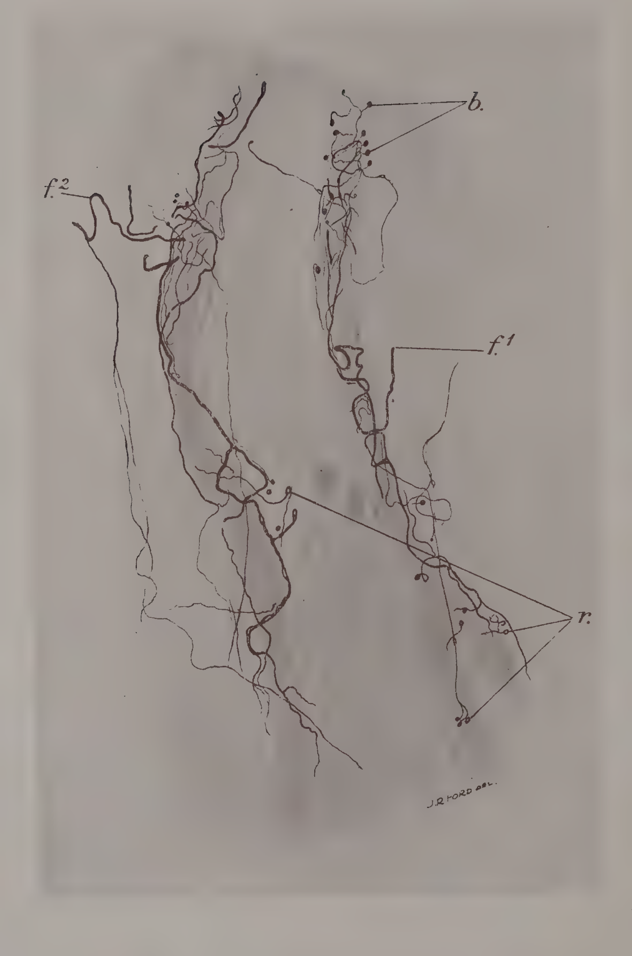


Fig. 24

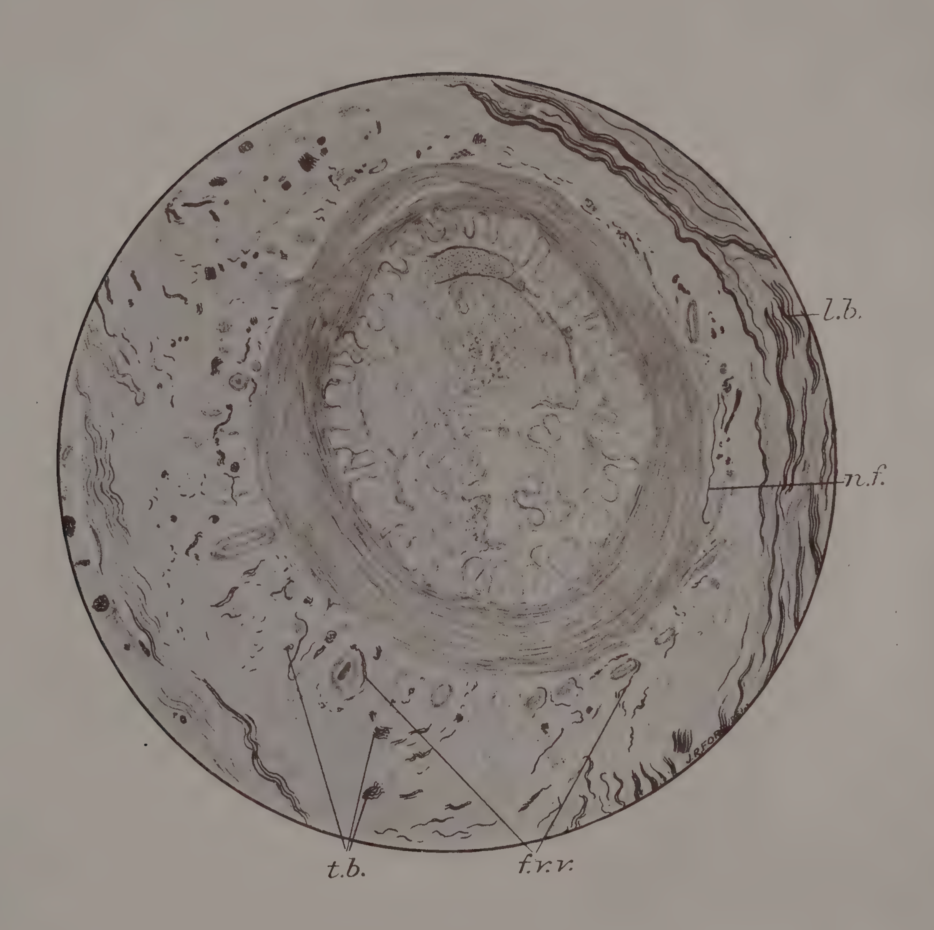


Fig. 25



Fig. 26

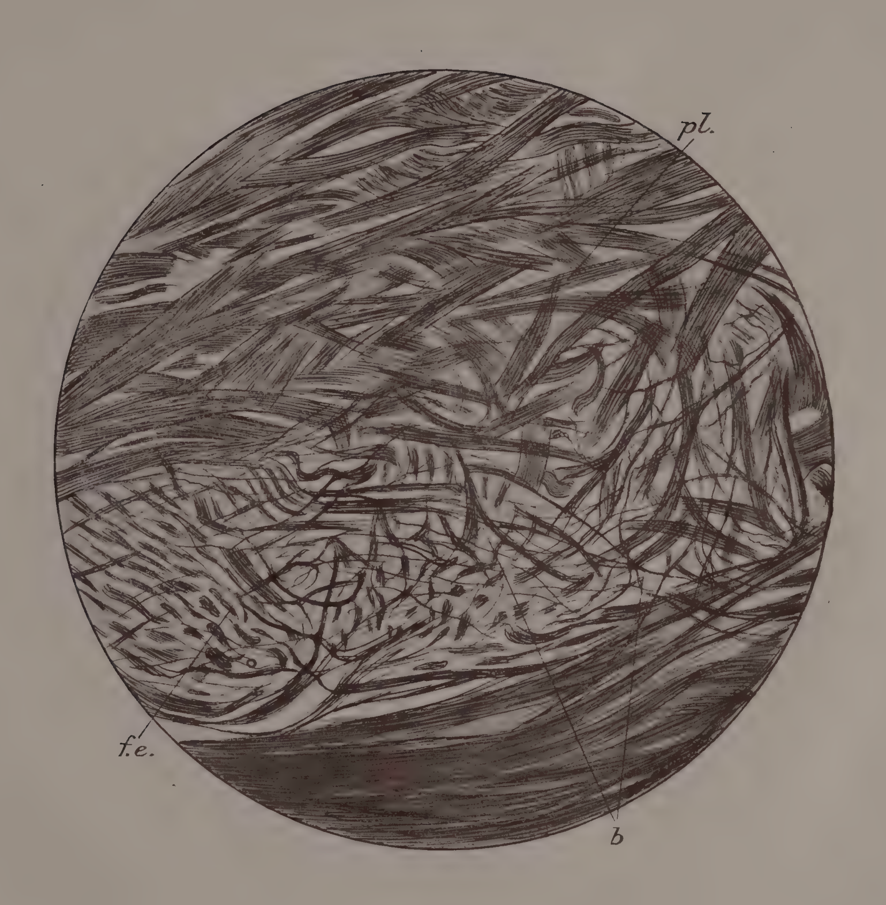


Fig. 27

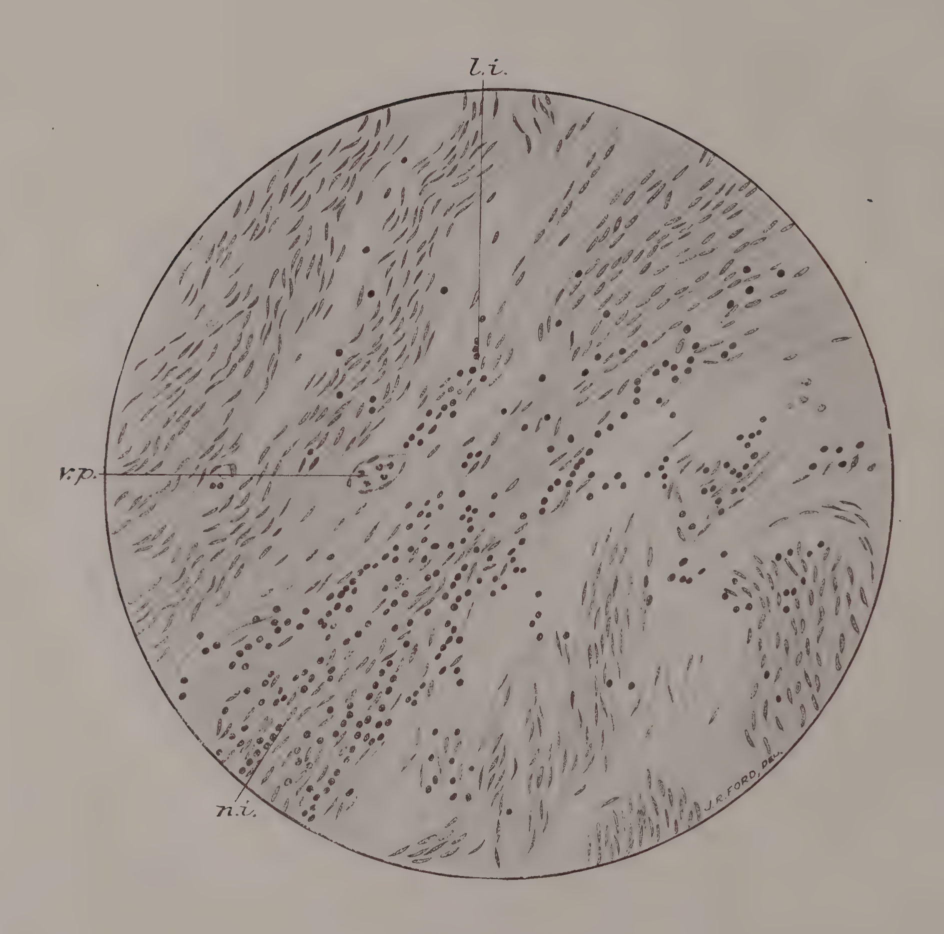


Fig. 28

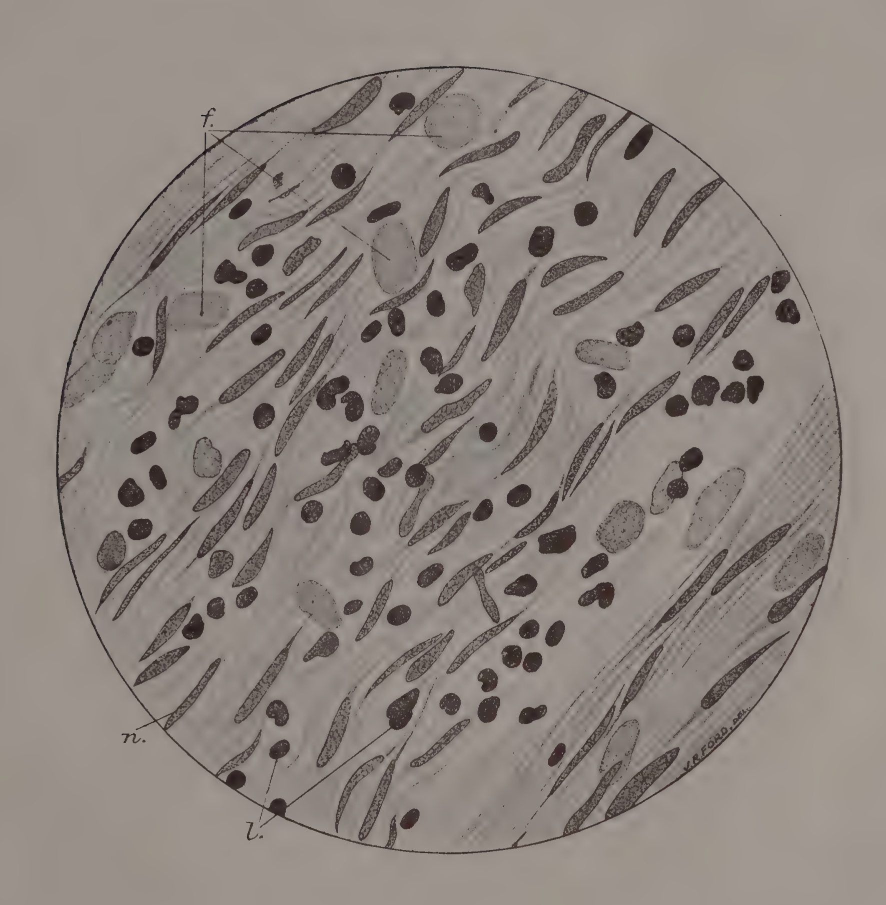


Fig. 29

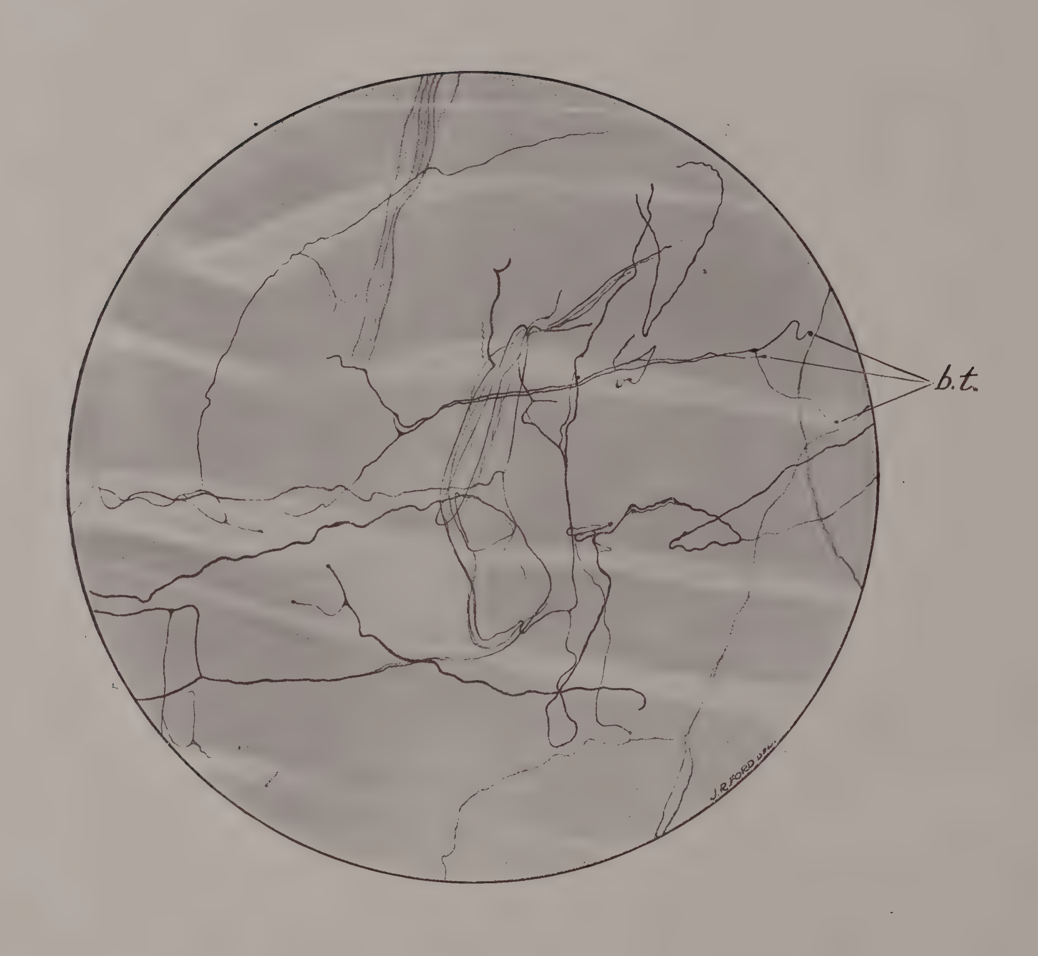


Fig. 30

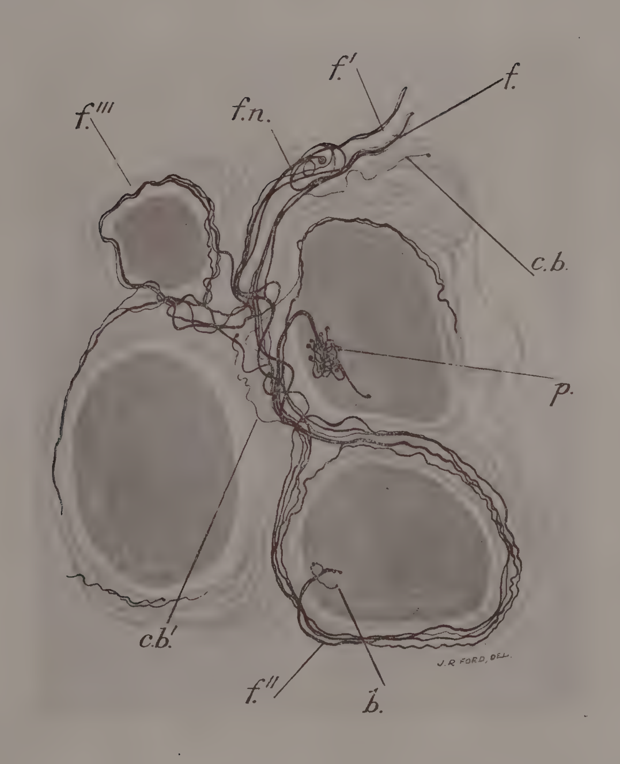


Fig. 31

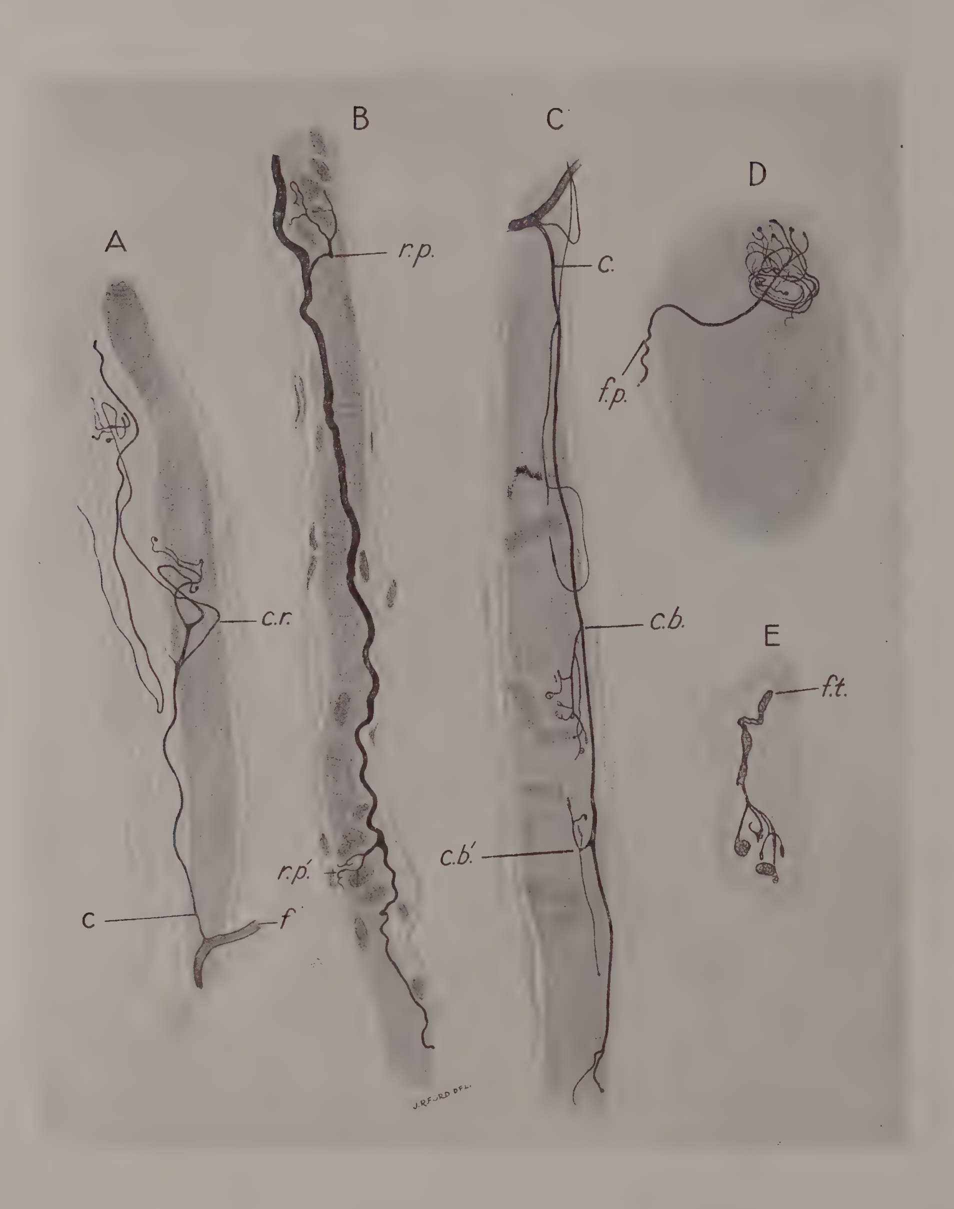


Fig. 32

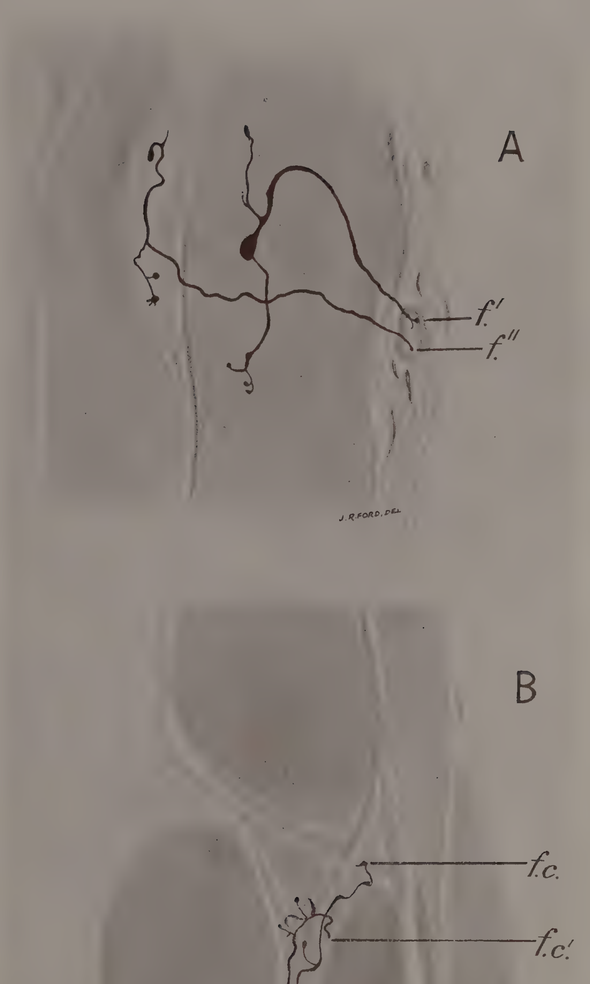


Fig. 33

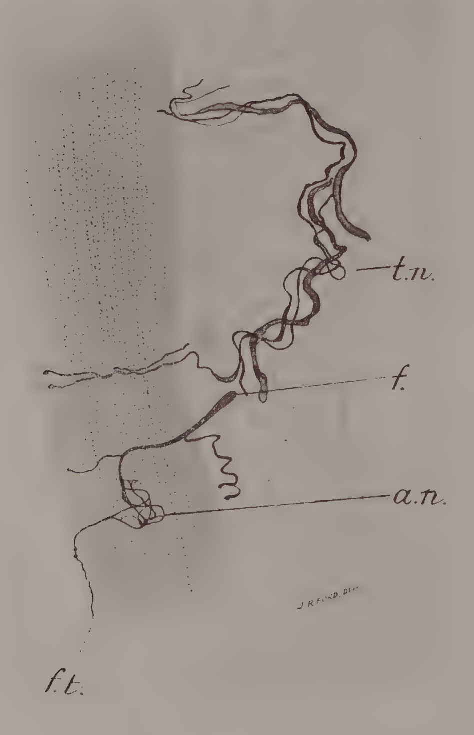


Fig. 34

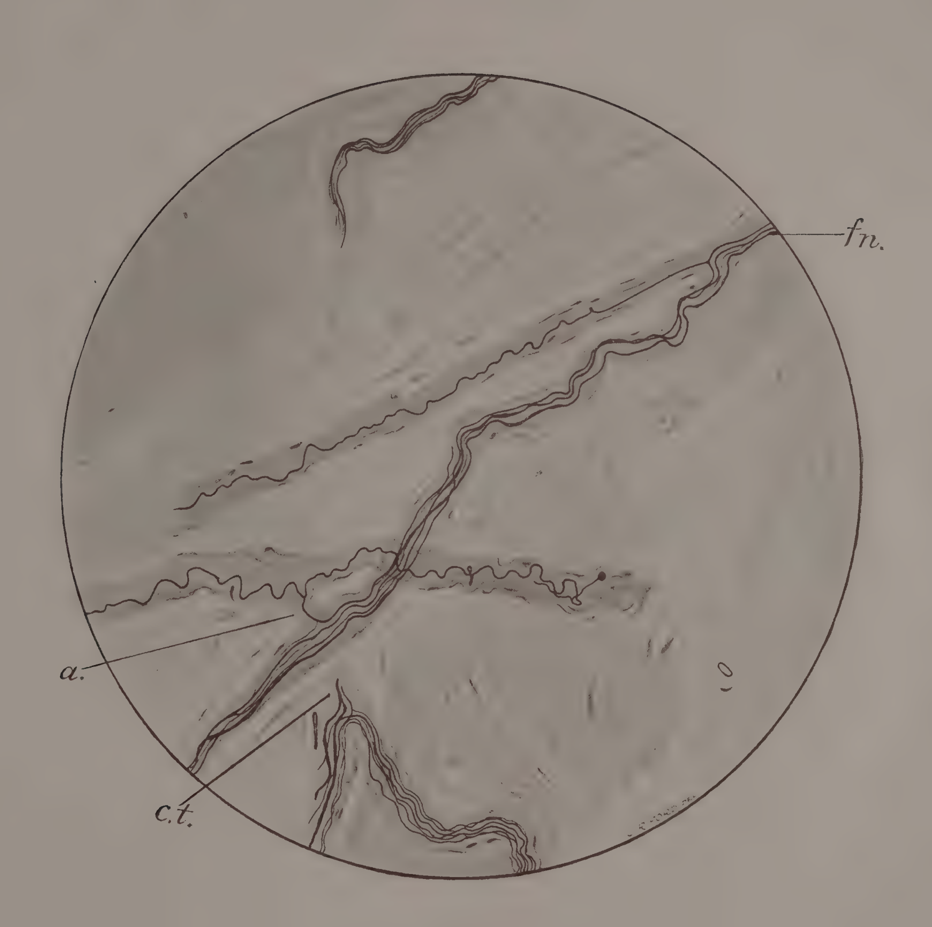


Fig. 35

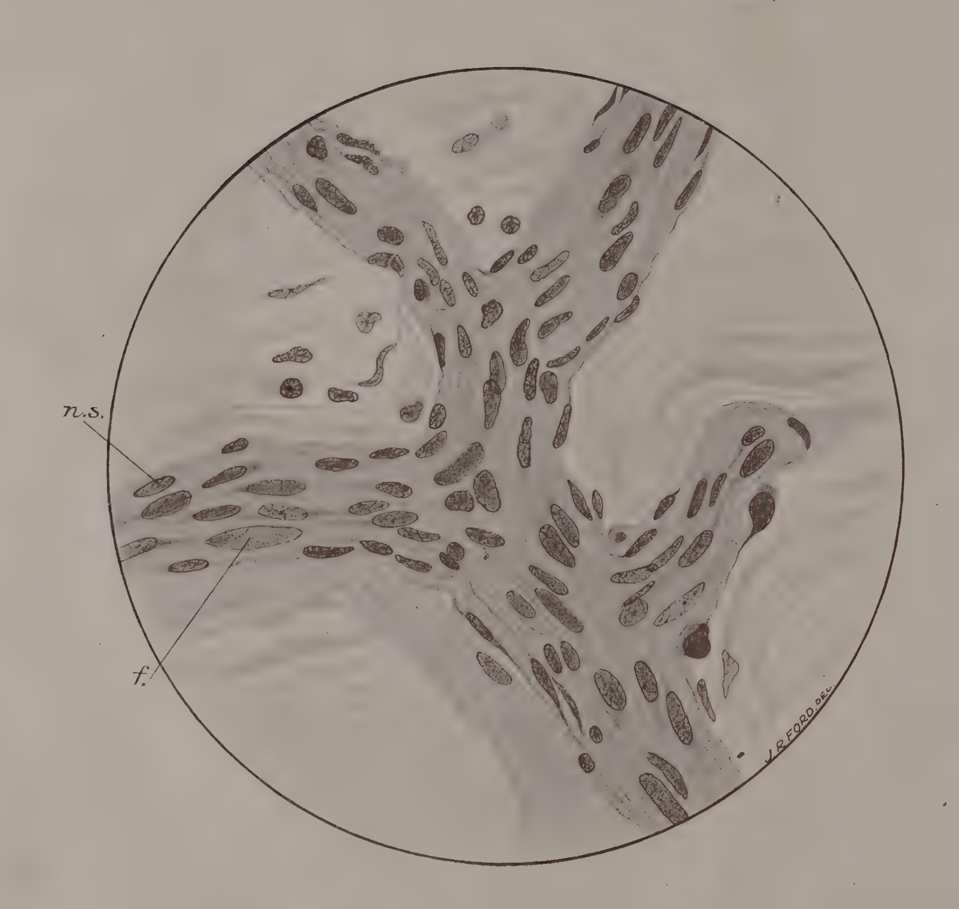


Fig. 36

